

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 038350

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.08.12

(21) Номер заявки
201491971

(22) Дата подачи заявки
2013.04.26

(51) Int. Cl. C07D 401/06 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 31/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)

(54) АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ХИНОЛИНОВЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ

(31) 12165882.7

(32) 2012.04.27

(33) EP

(43) 2015.02.27

(86) PCT/EP2013/058697

(87) WO 2013/160431 2013.10.31

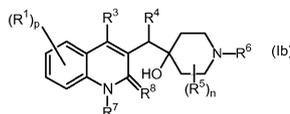
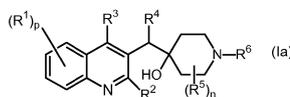
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ (BE)

(72) Изобретатель:
Гийемон Жером Эмиль Жорж, Мотт
Магали Мадлен Симон, Лансуа Давид
Франсис Ален, Тома Себастьян Робер
Гастон (FR), Балеманс Уэнди Миа
Альберт (BE)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2005070924
WO-A1-2008068270

(57) Изобретение относится к замещенным хинолиновым производным общей формулы (Ia) или формулы (Ib)



или их стереоизомерной форме или их фармацевтически приемлемым солям, причем значения радикалов определены в формуле изобретения. Заявленные соединения являются применимыми для лечения бактериальной инфекции. Также заявляется композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество заявленных соединений, применение заявленных соединений или композиций для производства медикамента для лечения бактериальной инфекции и способ получения заявленных соединений.

B1

038350

038350

B1

Настоящее изобретение относится к новым замещенным хинолиновым производным, применимым для лечения бактериальных заболеваний, в том числе без ограничения заболеваний, вызванных патогенной микобактерией, такой как *Mycobacterium tuberculosis*, *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* и *M. marinum*, или патогенной *Staphylococci* или *Streptococci*.

Предпосылки изобретения

Mycobacterium tuberculosis является возбудителем туберкулеза (ТБ), тяжелой и потенциально смертельной инфекции, распространенной во всем мире. Оценки Всемирной организации здравоохранения показывают, что каждый год ТБ заболевают более 8 миллионов людей, и 2 миллиона людей ежегодно умирают от туберкулеза. В последнее десятилетие число случаев ТБ возросло на 20% во всем мире с самым высоким уровнем в наиболее бедных странах. Если эта тенденция сохранится, то распространенность ТБ возрастет на 41% в следующие 20 лет. Через 50 лет с момента внедрения эффективной химиотерапии ТБ остается после AIDS ведущей инфекционной причиной смертности взрослого населения в мире. Эпидемия ТБ осложняется увеличением штаммов с устойчивостью к нескольким лекарственным средствам и смертоносным симбиозом с HIV. Люди, являющиеся HIV-позитивными и инфицированными ТБ, в 30 раз более склонны к развитию активной формы ТБ, чем люди, являющиеся HIV-отрицательными, и ТБ является причиной смерти одного из каждых трех человек, страдающих HIV/AIDS, во всем мире.

Все существующие подходы к лечению туберкулеза предусматривают комбинацию нескольких средств. Например, режим, рекомендованный Службой здравоохранения США, представляет собой комбинацию изониазида, рифампицина и пиперазина в течение двух месяцев с последующим изониазидом и рифампицином отдельно в течение следующих четырех месяцев. Эти лекарственные средства назначаются в течение следующих семи месяцев пациентам, инфицированным HIV. Для пациентов, инфицированных устойчивыми к нескольким лекарственным средствам штаммами *M. tuberculosis*, к комбинированным видам терапии добавляют средства, такие как этамбутол, стрептомицин, канамицин, амикацин, капреомицин, этионамид, циклосерин, цiproфлоксацин и офлоксацин. Не существует ни одного средства, эффективного в клиническом лечении туберкулеза, ни какой-либо комбинации средств, обладающих возможностью лечения длительностью менее шести месяцев.

В медицине существует острая потребность в новых лекарственных средствах, которые улучшают имеющееся лечение, обеспечивая режимы, облегчающие соблюдение режима лечения для пациента и врача. Для достижения этого наилучшим путем являются более короткие режимы и требующие меньшее наблюдение. Наибольшая польза от лечения наступает в первые 2 месяца интенсивной или бактерицидной фазы, когда четыре лекарственных средства принимают одновременно; бактериальная нагрузка значительно снижается, и пациенты становятся неинфекционными. Требуется 4-6 месяцев, или фаза стерилизации, для устранения сохраняющихся бактерий и сведения к минимуму риска рецидива. Сильнодействующее стерилизующее лекарственное средство, которое уменьшает продолжительность лечения до 2 месяцев или менее, было бы чрезвычайно полезно. Также необходимы лекарственные средства, которые облегчат соблюдение режима терапии за счет того, что они требуют меньшего тщательного наблюдения врача. Очевидно, что соединение, которое уменьшает как общую продолжительность лечения, так и частоту приема лекарственного средства, принесло бы наибольшую пользу.

Эпидемия ТБ осложняется все возрастающим числом случаев заражения устойчивыми к нескольким лекарственным средствам штаммами или MDR-TB. Вплоть до четырех процентов всех случаев заражения по всему миру рассматриваются как заражение MDR-TB, устойчивым к самым эффективным лекарственным средствам стандарта из четырех лекарственных средств, изониазиду и рифампицину. Инфекция MDR-TB является летальной при отсутствии лечения и не может лечиться надлежащим образом с помощью стандартной терапии, поэтому лечение требует приема лекарственных средств "второй линии" вплоть до 2 лет. Эти лекарственные средства часто являются токсичными, дорогими и малоэффективными. В отсутствие эффективной терапии инфицированные MDR-TB пациенты продолжают распространять заболевание, продуцируя новые инфекции MDR-TB штаммами. В медицине существует большая потребность в новом лекарственном средстве с новым механизмом действия, которое, вероятно, проявит активность в отношении устойчивых к лекарственным средствам штаммов, в частности MDR штаммов.

Термин "устойчивый к лекарственным средствам", как используется выше и ниже в настоящем изобретении, является термином, понятным специалисту в микробиологии. Микобактерией, устойчивой к лекарственному средству, является микобактерия, которая больше не является чувствительной по меньшей мере к одному ранее эффективному лекарственному средству; которая развила способность выдерживать антибиотическое действие по меньшей мере одного ранее эффективного лекарственного средства. Штамм, устойчивый к лекарственному средству, может передавать эту способность выдерживать действие лекарственного средства своему потомству. Упомянутая устойчивость может быть результатом случайных генетических мутаций в бактериальной клетке, которые изменяют чувствительность к одному лекарственному средству или различным лекарственным средствам. MDR туберкулез является особой формой туберкулеза, устойчивого к лекарственным средствам, благодаря бактериальной устойчивости, по меньшей мере, к изониазиду и рифампицину (с устойчивостью к другим лекарственным средствам

или без таковой), которые являются в настоящее время двумя самыми мощными лекарственными средствами против ТВ. Таким образом, при применении выше и ниже в настоящем документе "устойчивый к лекарственным средствам" предусматривает устойчивость к нескольким лекарственным средствам.

Другим фактором в контроле эпидемии ТВ является проблема латентного ТВ. Несмотря на десятилетия проведения программ по борьбе с туберкулезом (ТВ) около 2 миллиардов людей инфицированы *M. tuberculosis*, хотя и бессимптомно. Около 10% из этих индивидуумов подвержены риску развития активного ТВ в течение их жизни. Всемирной эпидемии ТВ способствует заражение ВИЧ пациентов ТВ и появление штаммов ТВ с множественной лекарственной устойчивостью (MDR-ТВ). Реактивация латентного ТВ является фактором с высокой степенью риска развития заболевания и обуславливает 32% смертей HIV-инфицированных индивидуумов. Для борьбы с эпидемией ТВ необходимо открытие новых лекарственных средств, которые могут уничтожить "дремлющие" или латентные бактерии. "Дремлющие" ТВ могут становиться реактивированными, вызывая заболевание, несколькими факторами, например подавлением иммунитета хозяина при применении иммунодепрессивных лекарственных средств, подавлением антител к фактору некроза опухолей α или интерферона- γ . В случае пациентов, зараженных ВИЧ, единственным профилактическим лечением, пригодным для латентного ТВ, являются двух-трехмесячные режимы приема рифампицина, пиразинамида. Эффективность режима лечения еще не установлена, и, кроме того, продолжительность лечения является важным ограничивающим фактором в среде с ограниченными ресурсами. Следовательно, существует большая необходимость в разработке новых лекарственных средств, которые могут действовать в качестве химиопрофилактических средств для индивидуумов, зараженных латентными бактериями ТВ.

Туберкулезные бактерии проникают в тела здоровых людей при вдыхании; они подвергаются фагоцитозу альвеолярными макрофагами легких. Это приводит к мощному иммунному ответу и образованию гранул, которые состоят из макрофагов, инфицированных *M. tuberculosis*, окруженных Т-клетками. После 6-8-недельного периода иммунный ответ хозяина вызывает смерть инфицированных клеток путем некроза и накопления казеозного материала с определенными внеклеточными бактериями, окруженными макрофагами, эпителиоидными клетками и слоями лимфоидной ткани на периферии. В случае здоровых индивидов большая часть микобактерий уничтожается в таком окружении, но небольшая часть бактерий все же выживает, и полагают, что они существуют в персистируемом состоянии пониженного метаболизма и являются устойчивыми к уничтожению лекарственными средствами против ТВ, подобными изониазиду. Эти бактерии могут сохраняться в измененной физиологической среде даже в течение жизни отдельного человека без проявления каких бы то ни было клинических симптомов заболевания. Однако в 10% из этих случаев эти латентные бактерии могут реактивироваться, вызывая заболевание. Одной из гипотез о развитии этих устойчивых бактерий является гипотеза о патофизиологической среде при патологических изменениях у человека, а именно пониженном давлении кислорода, ограничении в питательных веществах и кислом pH. Допускают, что эти факторы приводят к тому, что эти бактерии становятся фенотипически выносливыми к основным антимикобактериальным лекарственным средствам.

Кроме контроля эпидемии ТВ, возникла проблема устойчивости к антибиотикам первой линии. Некоторые важные примеры включают пенициллин-устойчивый *Streptococcus pneumoniae*, ванкомицин-устойчивые энтерококки, метициллин-устойчивый стафилококк золотистый, устойчивую к нескольким лекарственным средствам сальмонеллу.

Последствия устойчивости к антибиотикам являются серьезными. Инфекции, вызванные устойчивыми микробами, не поддаются лечению, приводя в результате к увеличению продолжительности заболевания и большему риску смерти. Неудачные результаты лечения также приводят к более длительным периодам инфективности, которая увеличивает число инфицированных людей, взаимодействующих в обществе, и, таким образом, подвергает все слои населения риску заражения устойчивыми штаммами. Больницы являются крайне важным компонентом проблемы антимикробной резистентности по всему миру. Комбинация высоковосприимчивых пациентов, интенсивного и продолжительного антимикробного лечения и перекрестной инфекции привела в результате к инфекциям с чрезвычайно устойчивыми бактериальными патогенными микроорганизмами.

Самолечение противомикробными лекарственными средствами является другим важным фактором, вносящим вклад в приобретение устойчивости. Противомикробные лекарственные средства при самолечении могут быть ненужными, часто неадекватно дозируемыми или могут не содержать достаточных количеств активных лекарственных средств.

Соблюдение пациентом рекомендованного лечения является другой важной проблемой. Пациенты забывают принять лекарственное средство, прерывают свое лечение, когда начинают чувствовать себя лучше, или могут быть не способны провести полный курс, что ведет к созданию идеальной среды для микробов, скорее для приспособления, чем для уничтожения.

Из-за возникновения устойчивости к нескольким антибиотикам лечащие врачи борются с инфекциями, для которых не существует эффективной терапии. Распространенность болезни, смертность и финансовые расходы на такие инфекции накладывают на системы медицинского обслуживания по всему миру все возрастающую нагрузку.

Следовательно, существует большая необходимость в новых соединениях для лечения бактериаль-

ных инфекций, особенно микобактериальных инфекций, включая латентные микобактериальные инфекции, устойчивые к лекарственным средствам, а также других бактериальных инфекций, особенно инфекций, вызванных устойчивыми бактериальными штаммами.

WO 2004/011436, WO 2005/070924, WO 2005/070430, WO 2005/075428 и WO 2007/014885 описывают определенные замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью в отношении *Mycobacteria*, в частности в отношении *Mycobacterium tuberculosis*. WO 2005/117875 описывает замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью в отношении устойчивых микобактериальных штаммов. WO 2006/067048 описывает замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью в отношении латентного туберкулеза. Одно конкретное соединение из этих замещенных хинолиновых производных описывается в Science (2005), 307, 223-227 и его способ действия описывается в WO 2006/035051.

WO 2006/131519, WO 2007/000434, WO 2007/000435, WO 2007/000436, WO 2007/014934, WO 2007/014940 и WO 2007/014941 описывают определенные замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью в отношении бактерий, таких как *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

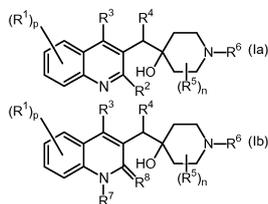
WO 2008/068266, WO 2008/068267, WO 2008/068268, WO 2008/068269, WO 2008/068270 и WO 2008/068272 описывают определенные замещенные хинолиновые производные, обладающие активностью в отношении *Mycobacteria*, в частности против *Mycobacterium tuberculosis*, а также в отношении бактерий, таких как *Staphylococcus* и *Streptococcus*.

Другие замещенные хинолины описываются в патенте США № 5965572 (Соединенные Штаты Америки) для лечения устойчивых к антибиотикам инфекций и в WO 00/34265 для ингибирования роста бактериальных микроорганизмов.

Цель настоящего изобретения заключается в обеспечении новыми соединениями, в частности замещенными хинолиновыми производными, обладающими способностью ингибировать бактериальный рост, особенно стрептококков, стафилококков или микобактерий, и, следовательно, пригодными для лечения бактериальных заболеваний, особенно тех заболеваний, которые вызваны патогенными бактериями, такими как *Streptococcus pneumonia*, *Staphylococcus aureus* или *Mycobacterium tuberculosis* (в том числе латентного заболевания и в том числе устойчивыми к лекарственным средствам штаммами *M. tuberculosis*), *M. bovis*, *M. leprae*, *M. avium* и *M. marinum*.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение относится к новым замещенным хинолиновым производным согласно формуле (Ia) или (Ib)



или их стереоизомерной форме, или их фармацевтически приемлемым солям, где r равно 1;

n представляет собой целое число, равное 1 или 2; при условии, что если n равняется 2, то оба заместителя R^5 соединены с одним и тем же атомом углерода пиперидинового фрагмента;

R^1 представляет собой водород, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкилтио, амино C_{1-6} алкил или Het;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкилокси;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой арил¹ или Het;

R^5 представляет собой арил, арил C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил C_{1-6} алкил, Het, Het C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, гидроксиг C_{1-6} алкил, амино C_{1-6} алкил, моно- или ди(C_{1-4} алкил) амино C_{1-6} алкил, арил-NH- C_{1-6} алкил, Het-NH- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или галоген;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, арил C_{1-6} алкил, Het¹, Het¹ C_{1-6} алкил или -C(=NH)-NH₂;

R^7 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^8 представляет собой оксо; или

R^7 и R^8 вместе образуют радикал -CH=CH-N=;

R^{9a} и R^{10a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1Н-азепинила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, при этом каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из C_{1-6} алкила, полигалоген C_{1-6} алкила, галогена, арил C_{1-6} алкила, гидроксиг, C_{1-6} алкилокси, амино, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилтио, алкилтио C_{1-6} алкила, арила, пиридила или пирими-

динила;

R^{9b} и R^{10b} каждый независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, арил или Нет;

R^{11} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

арил представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из гидроксид, гидроксид C_{1-6} алкила, галогена, циано, циано C_{1-6} алкила, нитро, amino, моно-или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного фенилом, поли C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилокси C_{1-6} алкила, полигалоген C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкиоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила или моно- или ди(C_{1-6} алкил) аминокарбонила;

арил¹ представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из гидроксид, гидроксид C_{1-6} алкила, галогена, циано, циано C_{1-6} алкила, нитро, amino, моно-или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкила, полигалоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилокси C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилтио, полигалоген C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, аминокарбонила, Нет, моно- или ди (C_{1-6} алкил) аминокарбонила или C_{1-4} алкил-S(=O)₂-;

Нет представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из N-феноксипиперидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, пирролила, пирозолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пирозинила или пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; при этом каждый моноциклический и бициклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из галогена, гидроксид, C_{1-6} алкила C_{1-6} алкилокси;

Нет¹ представляет собой моноциклический, насыщенный гетероцикл, выбранный из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, имидазолидинила, пирозолидинила; при этом каждый моноциклический, насыщенный гетероцикл необязательно замещен C_{1-6} алкилом или арил C_{1-6} алкилом.

Подразумевают, что фармацевтически приемлемые соли, упоминаемые выше и ниже в данном документе, включают нетоксичные терапевтически активные формы соли присоединения кислоты, которые могут быть образованы соединениями формулы (Ia) или формулы (Ib). Упомянутые соли присоединения кислоты можно получить путем обработки основной формы соединений формулы (Ia) или формулы (Ib) подходящими кислотами, например неорганическими кислотами, как например, галогенводородной кислотой, в частности хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой и фосфорной кислотой; органическими кислотами, например уксусной кислотой, гидроксид уксусной кислотой, пропионовой кислотой, молочной кислотой, пировиноградной кислотой, шавелевой кислотой, малоновой кислотой, янтарной кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, яблочной кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, метансульфокислотой, этансульфокислотой, бензолсульфокислотой, п-толуолсульфокислотой, цикламинной кислотой, салициловой кислотой, п-аминосалициловой кислотой и памовой кислотой.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), содержащие кислотные протоны, можно превращать в их терапевтически активные формы солей присоединения нетоксичного металла или амина путем обработки соответствующими органическими и неорганическими основаниями. Подразумевают, что фармацевтически приемлемые соли, упоминаемые выше и ниже в данном документе, также включают терапевтически активные нетоксичные формы солей присоединения металла или амина (формы соли присоединения основания), которые могут быть образованы соединениями формулы (Ia) или формулы (Ib). Соответствующие формы солей присоединения основания включают, например, соли аммония, соли щелочных и щелочноземельных металлов, например соли лития, натрия, калия, магния, кальция и т.п., соли с органическими основаниями, например с первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтанолламин, дипропиламин, диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин, бензатин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиэтил)-1,3-пропандиол, гидрабаминовые соли и соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и т.п.

И наоборот, упомянутые формы солей присоединения кислоты и основания можно превратить в свободные формы путем обработки соответствующим основанием или кислотой.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" также включает четвертичные аммониевые соли (четвертичные амины), которые способны образовывать соединения формулы (Ia) или (Ib) путем реакции между основным азотом соединения формулы (Ia) или (Ib) и соответствующим кватернизирующим агентом, таким как, например, необязательно замещенный C_{1-6} алкилгалогенид, арил C_{1-6} алкилгалогенид, C_{1-6} алкилкарбонилгалогенид, арилкарбонилгалогенид, Нет C_{1-6} алкилгалогенид или Нет карбонилгалогенид, например метилйодид или бензилйодид. Предпочтительно Нет представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из фуранила или тиенила; или бициклический гетероцикл, выбранный из

бензофуририла или бензотиенила; при этом каждый моноциклический и бициклический гетероцикл может необязательно быть замещенным 1, 2 или 3 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из группы галогена, алкила и арила. Предпочтительно кватернизирующий агент представляет собой C_{1-6} -алкилгалогенид. Можно также использовать другие реагенты с легко уходящими группами, такими как C_{1-6} -алкилтрифторметансульфонаты, C_{1-6} -алкилметансульфонаты и C_{1-6} -алкил-*p*-толуолсульфонаты. Четвертичный амин имеет положительно заряженный атом азота. Фармацевтически приемлемые противоионы включают хлор, бром, йод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Предпочтительно противоионом является йод. Предпочтительный противоион можно ввести, используя ионообменные смолы.

Предпочтительно выражение "фармацевтически приемлемые соли" означает фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты и основания, как упомянуто в данном документе выше.

В рамках настоящей заявки предусматривают, что соединение в соответствии с настоящим изобретением, в сущности, содержит все комбинации своих стереоизомерных форм. Выражение "стереоизомерные формы", используемое выше и ниже в данном документе, обозначает все возможные стереоизомерные формы, которыми могут обладать соединения формулы (Ia) и (Ib), фармацевтически приемлемые соли. Если не упомянуто или указано иное, химические обозначения соединений означают смесь всех возможных стереоизомерных форм. В частности, стереогенные центры могут иметь *R*- или *S*-конфигурацию; заместители на двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь как *цис*-, так и *транс*-конфигурацию. Соединения, содержащие двойные связи, могут обладать *E* (*entgegen* - напротив) или *Z* (*zusammen* - вместе) стереохимией при упомянутых двойных связях. Выражения "*цис*", "*транс*", "*R*", "*S*", "*E*" и "*Z*" хорошо известны специалистам в данной области. Разумеется, стереоизомерные формы соединений формулы (Ia) и (Ib) предназначены для включения в объем настоящего изобретения.

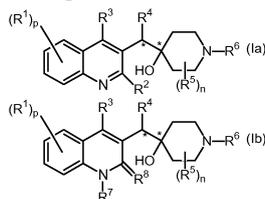
Особый интерес представляют собой соединения формулы (Ia) или (Ib), которые являются стереохимически чистыми.

Следуя условным обозначениям CAS-номенклатуры, если в молекуле присутствуют два стереогенных центра известной абсолютной конфигурации, тогда присваивают обозначение *R* или *S* (на основании правила последовательности Канна-Ингольда-Прелога) хиральному центру с наименьшим номером, представляющий собой базовый центр.

Если абсолютная конфигурация стереогенного центра не известна, то такие центры обозначают в настоящем документе произвольно как *R*^{*} или *S*^{*}, если соответствующее соединение является стереохимически чистым, или как *RS*^{*}, если соединение представляет собой стереохимическую смесь. Во многих случаях соединения в соответствии с настоящим изобретением конфигурация атома углерода на пиперидиновом кольце с заместителем *R*⁵ известна из литературы или из способа синтеза пиперидинового фрагмента; в этом случае соответствующий атом углерода обозначают как *R* или *S* согласно известной стереохимической конфигурации атома. С помощью стандартных аналитических методов легко установить, что заместитель *R*⁵ и 4-гидрокси-заместитель на пиперидиновом кольце находятся в одной плоскости (т.е. *цис*) или в противоположных плоскостях (т.е. *транс*), что обеспечивает одну абсолютную конфигурацию для атома углерода в 4-положении пиперидинового кольца, т.е. *R* или *S*; т.е. этот атом углерода идентифицируют как *R*^{*} или *S*^{*}, что указывает на неизвестную абсолютную конфигурацию. Атом углерода, расположенный между пиперидиновым кольцом и хинолином, условно обозначают как *R*^{*} или *S*^{*}, если конфигурация неизвестна.

Если указана конкретная стереоизомерная форма, это означает, что указанная форма практически чистая, т.е. связана с менее 50%, предпочтительно менее 20%, более предпочтительно менее 10%, еще более предпочтительно менее 5%, в частности предпочтительно менее 2% и наиболее предпочтительно менее 1% других изомеров. Таким образом, если соединение формулы (Ia) или (Ib) указано, например, как конкретный энантиомер, это означает, что соединение практически не содержит других энантиомеров.

Соединения любой из формул (Ia) и (Ib), а также некоторые другие промежуточные соединения неизменно имеют по меньшей мере два стереогенных центра в своей структуре, что может приводить к образованию по меньшей мере 4 стереохимически отличающихся структур. В структурах, приведенных ниже, по меньшей мере два стереогенных центра отмечены*



За исключением тех соединений формулы (Ia) или (Ib), где *n* равняется 2, и два заместителя *R*⁵ являются идентичными, соединения в соответствии с настоящим изобретением также имеют неизменный дополнительный хиральный центр на атоме углерода пиперидинового фрагмента, несущего замести-

тель(и) R^5 . Это предполагает по меньшей мере 8 стереохимически разных структур.

Соединения любой из формул (Ia) и (Ib) можно синтезировать в форме смесей, в частности рацемических смесей, энантиомеров, которые можно отделить друг от друга согласно известным из уровня техники процедурам разделения. Соединения любой из формул (Ia) и (Ib) можно превращать в формы соответствующей диастереомерной соли путем реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные формы диастереомерной соли затем разделяют, например, с помощью селективной или фракционной кристаллизации, а энантиомеры выделяют оттуда с помощью щелочи. Альтернативный способ отделения энантиомерных форм соединений любой из формул (Ia) и (Ib) включает жидкостную хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы. Указанные чистые стереоизомерные формы также можно получить из соответствующих чистых стереоизомерных форм подходящих исходных материалов при условии, что реакция протекает стереоспецифично. Если необходим определенный стереоизомер, предпочтительно, чтобы указанное соединение было синтезировано стереоспецифическими способами получения. В этих способах преимущественно используют энантиомерно чистые исходные материалы.

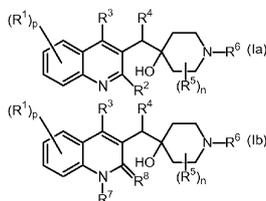
В рамках настоящей заявки C_{1-6} алкил представляет прямой или разветвленный предельный углеводородный радикал с 1-6 атомами углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метил-этил, пентил, гексил и т.п. Предпочтительной подгруппой C_{1-6} алкила является C_{1-4} алкил, который представляет собой прямой или разветвленный предельный углеводородный радикал с 1-4 атомами углерода, такой как, например, метил, этил, пропил, 2-метил-этил и т.п.

В рамках настоящей заявки C_{2-6} алкенил представляет собой прямой или разветвленный углеводородный радикал с 2-6 атомами углерода, содержащий двойную связь, такой как этенил, пропенил, бутенил, пентенил, гексенил и т.п.; C_{2-6} алкинил прямой или разветвленный углеводородный радикал с 2-6 атомами углерода, содержащий тройную связь, такой как этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил и т.п.; C_{3-6} циклоалкил представляет собой циклический предельный углеводород с 3-6 атомами углерода и являющийся типичным в отношении циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

В рамках настоящей заявки галоген представляет собой заместитель, выбранный из группы фтора, хлора, брома и йода. Предпочтительно галоген представляет собой бром, фтор или хлор; в частности хлор или бром.

В рамках настоящей заявки полигалоген C_{1-6} алкил определен как моно- или полигалогензамещенный C_{1-6} алкил, например метил с одним или несколькими атомами фтора, например дифторметил или трифторметил, 1,1-дифторэтил и т.п. В случае более одного атома галогена, присоединенного к C_{1-6} алкильной группе, в определении полигалоген C_{1-6} алкила они могут быть одинаковыми или различными.

Представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), имеющему следующую формулу:



или его стереоизомерной форме или его фармацевтически приемлемой соли, где r равно 1;

n представляет собой целое число, равное 1 или 2; при условии, что если n равняется 2, то оба заместителя R^5 соединены с одним и тем же атомом углерода пиперидинового фрагмента;

R^1 представляет собой водород, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкилтио, амино C_{1-6} алкил или Het;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкилокси;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой арил¹ или Het;

R^5 представляет собой арил, арил C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил C_{1-6} алкил, Het, Het C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, гидрокси C_{1-6} алкил, амино C_{1-6} алкил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)амино C_{1-6} алкил, арил-NH- C_{1-6} алкил, Het-NH- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или галоген;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, арил C_{1-6} алкил, Het¹, Het¹ C_{1-6} алкил или -C(=NH)-NH₂;

R^7 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^8 представляет собой оксо; или

R^7 и R^8 вместе образуют радикал -CH=CH-N=;

R^{9a} и R^{10a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1Н-азепинила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила, при

этом каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из C₁₋₆ алкила, полигалогенC₁₋₆алкила, галогена, арилC₁₋₆алкила, гидрокси, C₁₋₆алкилокси, amino, моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆ алкилтио, алкилтиоC₁₋₆алкила, арила, пиридила или пиримидинила;

R^{9b} и R^{10b} каждый независимо представляет собой водород, C₁₋₆алкил, арил или Нет;

R¹¹ представляет собой водород или C₁₋₆алкил;

арил представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из гидрокси, гидроксиC₁₋₆ алкила, галогена, циано, цианоC₁₋₆алкила, нитро, amino, моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆алкила, C₂₋₆алкенила, необязательно замещенного фенилом, полиC₁₋₆галогеналкила, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆ алкилоксиC₁₋₆алкила, полигалогенC₁₋₆алкилокси, карбоксила, C₁₋₆ алкиоксикарбонила, аминокарбонила, морфолинила или моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонила;

арил¹ представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из гидрокси, гидроксиC₁₋₆ алкила, галогена, циано, цианоC₁₋₆алкила, нитро, amino, моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино, C₁₋₆алкила, полигалогенC₁₋₆алкила, C₁₋₆ алкилокси, C₁₋₆алкилоксиC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилтио, полигалогенC₁₋₆ алкилокси, карбоксила, C₁₋₆алкилоксикарбонила, аминокарбонила, Нет, моно- или ди(C₁₋₆алкил)аминокарбонила или C₁₋₄алкил-S(=O)₂-;

Нет представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из N-феноксипиперидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, триазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пирозинила или пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; при этом каждый моноциклический и бициклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила C₁₋₆ алкилокси;

Нет¹ представляет собой моноциклический, насыщенный гетероцикл, выбранный из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, имидазолидинила, пиразолидинила; при этом каждый моноциклический насыщенный гетероцикл необязательно замещен C₁₋₆алкилом или арилC₁₋₆алкилом.

Второй представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где R⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 заместителем, при этом указанный заместитель выбран из галогена, циано, C₁₋₄алкил-S(=O)₂- или C₁₋₆алкилтио.

Третий представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где R⁴ представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиразолила, фуранила или пиридинила, особенно пиразолила или пиридинила; при этом каждый моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из галогена, гидрокси, C₁₋₆алкила или C₁₋₆алкилокси.

Четвертый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где R⁵ представляет собой фенил; при этом фенил замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или C₁₋₆алкила; бензил или бензил, в котором фенильный фрагмент замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или C₁₋₆алкила.

Пятый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где R⁶ представляет собой водород, C₁₋₆алкил или бензил.

Шестой представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где R⁷ представляет собой водород, а R⁸ представляет собой оксо.

Седьмой представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где соединением является соединение формулы (Ia).

Восьмой представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где R¹ находится в положении 6 хинолинового кольца.

Девятый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где n равняется 1.

Десятый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена; циано; C₁₋₆алкила или C₁₋₆алкилокси.

Одиннадцатый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где Нет представляет собой пиридинил или пиразолил.

Двенадцатый представляющий интерес вариант осуществления относится к соединению формулы (Ia) или (Ib), где p равняется 1; n равняется 1; R¹ представляет собой галоген; C₁₋₆алкилтио; C₁₋₄алкил-S(=O)₂ или Нет; R² представляет собой C₁₋₆алкилокси; R³ представляет собой водород; R⁴ представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном; R⁵ представляет собой арил; арилC₁₋₆алкил; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₆ алкил; НетC₁₋₆алкил; или C₁₋₆алкил; и где R⁵ находится в положении 2 пиперидинового

кольца; а R⁶ представляет собой водород.

Как указано выше, соединение формулы (Ia) или (Ib) имеет два или три хиральных центра и поэтому способно формировать соответственно четыре или восемь энантиомеров. Если соединение формулы (Ia) или (Ib) получают реакцией хинолинового производного и пиперидинового производного, как описано ниже, то конфигурация заместителя R⁵ на пиперидиновом кольце может быть известна либо из литературы, либо из способа синтеза, т.е. представляет собой R- или S-конфигурацию для чистого соединения, или может быть неизвестна, т.е. представляет собой R*- или S*-конфигурацию для чистого соединения, в результате потенциальные стереоизомеры ограничиваются максимум до четырех, что таким образом облегчает разделение и выделение таких изомеров.

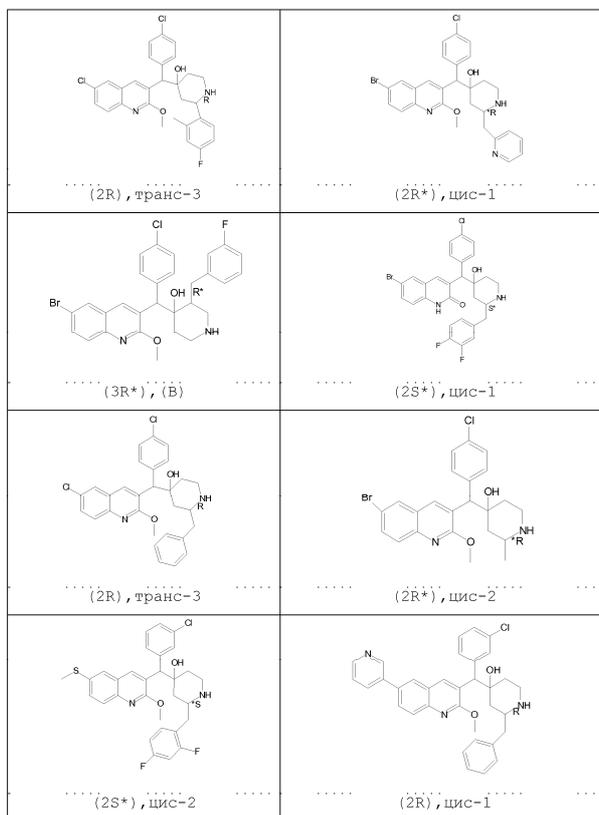
Цис- и трансконфигурацию чистых изомеров определяют протонным ЯМР. Такие чистые изомеры обозначают в настоящем документе как 1, 2, 3 или 4 согласно порядку, в котором их разделяют и выделяют в протоколе синтеза, например, путем хроматографии. Такие обозначения делают в отношении либо протокола синтеза, осуществляемого в последнем этапе, если разделение и выделение происходит во время этого этапа, либо протокола, осуществляемого на более раннем этапе, если разделение и выделение происходит на этом этапе, и на последнем этапе используют отделенный и выделенный чистый стереоизомер. Для однозначной идентификации соответствующего стереоизомера протокол синтеза, в частности условия хроматографии, при которых отделяют и выделяют соответствующий стереоизомер, приводят в настоящем документе для каждого такого соединения.

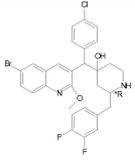
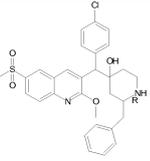
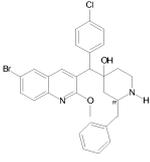
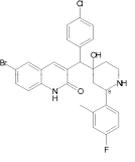
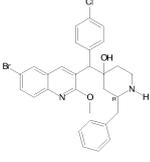
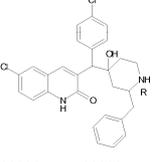
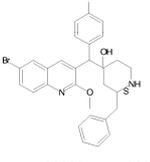
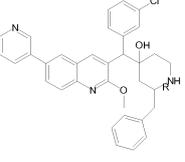
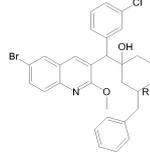
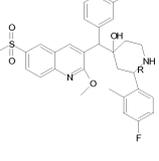
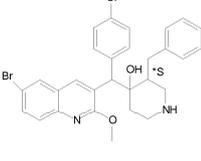
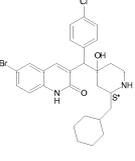
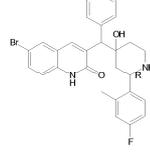
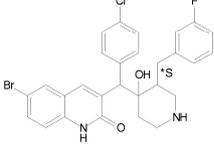
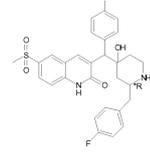
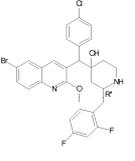
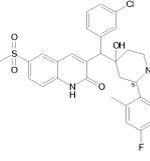
Соединения формулы (Ia) или (Ib) также могут быть получены в виде смеси двух энантиомеров. Предпочтительно получать соединения стереоспецифическим способом так, что, например, асимметричный атом углерода, несущий заместитель(и) R⁵ на пиперидиновом кольце, имеет известную абсолютную конфигурацию (например, 2R или 2S) или неизвестную чистую абсолютную конфигурацию (например, 2R* или 2S*), в результате потенциальные стереоизомеры ограничиваются максимум до четырех, что таким образом облегчает разделение и выделение таких изомеров. Если чистые изомеры не разделяются физически, то смесь двух энантиомеров обозначают как A или B. A или B зависит либо от первого выделенного в протоколе синтеза (т.е. A), либо от второго (т.е. B).

В некоторых случаях можно получать смесь двух изомеров неопределенной абсолютной конфигурации. Такие смеси могут быть идентифицированы как M1, M2, M3 или M4, если атом углерода, несущий заместитель R⁵ на пиперидиновом кольце, характеризуется смесью RS изомеров.

Такие смеси могут быть идентифицированы как S1 или S2, если атом углерода, несущий два идентичных заместителя R⁵, на пиперидиновом кольце характеризуется смесью неизвестных изомеров. Эти смеси нумеруют согласно порядку, в котором их разделяют и выделяют в протоколе синтеза.

Предпочтительные соединения в соответствии с настоящим изобретением выбраны из следующих соединений:



 (2R*), <i>цис</i> -2	 (2R), <i>цис</i> -3
 (2R), <i>цис</i> -1	 (2R), <i>цис</i> -4
 (2S), <i>цис</i> -2	 (2R), <i>транс</i> -2
 (2R), <i>транс</i> -3	 (2S), <i>цис</i> -4
 (2R), <i>цис</i> -4	 (2R), <i>цис</i> -4
 (2R), <i>транс</i> -2	 (3S*), (A)
 (2S*), (A)	 (2R), <i>транс</i> -2
 (3S*), (A)	 (2R*), <i>цис</i> -2
 (2R*), <i>цис</i> -3	 (2S), <i>цис</i> -4

в том числе их любая стереоизмерная форма; их фармацевтически приемлемая соль.

Фармакология

Было показано, что соединения согласно настоящему изобретению можно применять для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, особенно заболеваний, вызванных патогенными микобактериями, такими как *Mycobacterium tuberculosis* (включая его латентную и устойчивую к лекарственным средствам форму), *M. bovis*, *M. avium*, *M. leprae* и *M. marinum*. Таким образом, настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (Ia) или (Ib), как определено в настоящем документе выше, и их стереоизомерным формам, их фармацевтически приемлемым солям для использования в качестве лекарственного препарата, в частности для использования в качестве лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

Кроме того, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (Ia) или (Ib) и его стереоизомерных форм, его фармацевтически приемлемых солей, а также к их применению в качестве любой из фармацевтических композиций, как описано выше в данном документе, для производства лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию.

Соответственно в другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения пациента, страдающего от бактериальной инфекции, включая микобактериальную инфекцию, или подверженному риску таковой, который предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Помимо их активности в отношении микобактерий соединения в соответствии с настоящим изобретением также активны в отношении других бактерий. В общем бактериальные патогены можно классифицировать либо как грамположительные, либо как грамотрицательные патогены. Соединения-антибиотики с активностью в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных патогенов обычно рассматривают как обладающие широким спектром действия. Соединения по настоящему изобретению рассматривают как активные в отношении грамположительных и/или грамотрицательных бактериальных патогенов, в частности в отношении грамположительных бактериальных патогенов. В частности, соединения по настоящему изобретению являются активными в отношении по меньшей мере одной грамположительной бактерии, предпочтительно в отношении нескольких грамотрицательных бактерий, более предпочтительно в отношении одной или нескольких грамположительных бактерий и/или одной или нескольких грамотрицательных бактерий.

Соединения по настоящему изобретению обладают бактерицидной или бактериостатической активностью.

Примеры грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий включают *Staphylococci*, например *S. aureus*; *Enterococci*, например *E. faecalis*; *Streptococci*, например *S. pneumoniae*, *S. mutans*, *S. pyogenes*; *Bacilli*, например *Bacillus subtilis*; *Listeria*, например *Listeria monocytogenes*; *Haemophilus*, например *H. influenzae*; *Moraxella*, например *M. catarrhalis*; *Pseudomonas*, например *Pseudomonas aeruginosa*; и *Escherichia*, например *E. coli*.

Грамположительные патогены, например *Staphylococci*, *Enterococci* и *Streptococci*, особенно важны из-за развития устойчивости штаммов, которые трудно как лечить, так и искоренять, например, в больной среде, при их возникновении. Примерами таких штаммов являются метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA), метициллин-устойчивые коагулаза-отрицательные стафилококки (MRCNS), пенициллин-устойчивый *Streptococcus pneumoniae* и устойчивый к нескольким лекарственным средствам *Enterococcus faecium*.

Соединения по настоящему изобретению также демонстрируют активность в отношении устойчивых бактериальных штаммов.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением особенно активны против *Streptococcus pneumoniae* и *Staphylococcus aureus*, в том числе устойчивого *Staphylococcus aureus*, такого как, например, метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Следовательно, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (Ia) или (Ib) и его стереоизомерных форм, его фармацевтически приемлемых солей, а также к их применению в качестве любой из фармацевтических композиций, как описано выше в данном документе, для производства лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции, включая инфекцию, вызванную *Staphylococci* и/или *Streptococci*.

Соответственно в другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения пациента, страдающего от бактериальной инфекции, включая инфекцию, вызванную *Staphylococci* и/или *Streptococci*, или подверженный риску таковой, который предусматривает введение пациенту терапевтически эффективного количества соединения или фармацевтической композиции в соответствии с настоящим изобретением.

Без привязки к какой-либо теории можно предположить, что активность соединений по настоящему изобретению основана на ингибировании F1F0-АТФ-синтазы, в частности ингибировании комплекса F0 в F1F0-АТФ-синтазе, более конкретно ингибировании субъединицы с комплекса F0 в F1F0-АТФ-синтазе, приводя к уничтожению бактерий путем истощения уровней клеточной АТФ бактерий. Поэтому, в частности, соединения по настоящему изобретению активны в отношении тех бактерий, жизнеспособность

которых зависит от нормального функционирования F1F0-АТФ-синтазы.

Бактериальные инфекции, которые можно лечить соединениями по настоящему изобретению, включают, например, инфекции центральной нервной системы, инфекции наружного уха, инфекции среднего уха, такие как острый средний отит, инфекции черепных пазух, глазные инфекции, инфекции ротовой полости, такие как инфекции зубов, десен и слизистой оболочки, инфекции верхних дыхательных путей, инфекции нижних дыхательных путей, мочеполовые инфекции, желудочно-кишечные инфекции, гинекологические инфекции, септицемию, инфекции костей и суставов, инфекции кожи и подкожной клетчатки, бактериальный эндокардит, ожоги, антибактериальную профилактику хирургической операции и антибактериальную профилактику у пациентов с ослабленным иммунитетом, таких как пациенты, получающие противораковую химиотерапию, или пациенты с трансплантированными органами.

Всякий раз, когда в данном документе выше или ниже идет речь о том, что соединения могут лечить бактериальную инфекцию, это означает, что соединения могут лечить инфекцию, вызванную одним или несколькими бактериальными штаммами.

Настоящее изобретение также относится к композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения в соответствии с настоящим изобретением. Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть сформулированы в различных фармацевтических формах в целях введения. В качестве подходящих композиций могут быть упомянуты все композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций по настоящему изобретению эффективное количество конкретного соединения, необязательно в форме соли присоединения, в качестве активного ингредиента объединяется в однородную смесь с фармацевтически приемлемым носителем, при этом носитель может принимать широкое разнообразие форм в зависимости от формы препарата, требуемого для введения. Эти фармацевтические композиции желательны в форме единичных доз, пригодных, в частности для введения перорально или путем парентерального введения. Например, при получении композиций в пероральной лекарственной форме, может быть использована любая из обычных фармацевтических сред, например вода, гликоли, масла, спирты и тому подобные, в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как воски, сахара, каолин, разбавители, смазывающие вещества, связующие, разрыхлители и тому подобные, в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Из-за простоты их введения таблетки и капсулы представляют наиболее удобные пероральные единицы дозирования, в таком случае, очевидно, используют твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель будет, как правило, по меньшей мере, в значительной степени содержать стерильную воду, хотя может содержать и другие ингредиенты, например, для улучшения растворимости. Например, могут быть получены растворы для инъекций, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также могут быть получены суспензии для инъекций, в случае которых могут использоваться подходящие жидкие носители, суспендирующие средства и т.п. Также включены препараты в твердой форме, которые предназначены для преобразования, непосредственно перед применением, в препараты в жидкой форме.

В зависимости от режима введения фармацевтическая композиция будет предпочтительно содержать от 0,05 до 99 вес.%, более предпочтительно от 0,1 до 70 вес.%, еще более предпочтительно от 0,1 до 50 вес.% соединения формулы (I) и от 1 до 99,95 вес.%, более предпочтительно от 30 до 99,9 вес.%, еще более предпочтительно от 50 до 99,9 вес.% фармацевтически приемлемого носителя, при этом все процентные соотношения берутся исходя из общего веса композиции.

Фармацевтическая композиция может дополнительно содержать другие разнообразные ингредиенты, известные в данной области техники, например смазка, стабилизирующий агент, буферный агент, эмульгатор, агент, регулирующий вязкость, поверхностно-активное средство, консервант, ароматизатор или краситель.

Особенно предпочтительно составление вышеуказанных фармацевтических композиций в единичной лекарственной форме для простоты введения и равномерности дозирования. Единичная лекарственная форма, применяемая в настоящем документе, относится к физически отдельным единицам, подходящим в качестве единичных доз, при этом каждая единица содержит предварительно установленное количество активного ингредиента, рассчитанное для получения желаемого терапевтического эффекта, в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем. Примерами таких единичных лекарственных форм являются таблетки (включая делимые таблетки или таблетки, покрытые оболочкой), капсулы, пилюли, пакеты для порошкообразного продукта, пластинки, суппозитории, инъекционные растворы или суспензии и т.п., и их отдельное кратное количество.

Суточная доза соединения в соответствии с настоящим изобретением будет, конечно, варьировать в зависимости от используемого соединения, режима введения, требуемого лечения и от указанного микробактериального заболевания. Однако в целом удовлетворительные результаты будут получены, если соединение в соответствии с настоящим изобретением вводится в дневной дозе, не превышающей 1 г, например, в диапазоне от 10 до 50 мг/кг массы тела.

Учитывая тот факт, что соединения формулы (Ia) или формулы (Ib) активны в отношении бактери-

альных инфекций, соединения по настоящему изобретению можно комбинировать с другими антибактериальными средствами в целях эффективной борьбы с бактериальными инфекциями.

Следовательно, настоящее изобретение также относится к комбинации (а) соединения в соответствии с настоящим изобретением и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств.

Настоящее изобретение также относится к комбинации (а) соединения в соответствии с настоящим изобретением и (b) одного или нескольких других антибактериальных средств для использования в качестве лекарственного препарата.

Настоящее изобретение также относится к применению комбинации или фармацевтической композиции, как указано непосредственно выше, для лечения бактериальной инфекции.

Фармацевтическая композиция, включающая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество (а) соединения в соответствии с настоящим изобретением и (b) один или несколько других антибактериальных средств, также включена в настоящее изобретение.

Весовое соотношение (а) соединения в соответствии с настоящим изобретением и (b) другого антибактериального средства(средств), если дано в виде комбинации, может быть определено специалистом в данной области техники. Указанные соотношение и точная дозировка и частота введения зависят от конкретного применяемого соединения в соответствии с настоящим изобретением и другого антибактериального средства (средств), конкретного состояния, лечение которого осуществляют, тяжести состояния, лечение которого осуществляют, возраста, веса, пола, диеты, времени введения и общего физического состояния конкретного пациента, режима введения, также как другие лекарственные средства, которые индивидум может применять, как хорошо известные специалисту в данной области техники. Более того, является очевидным, что эффективное суточное количество может быть снижено или увеличено в зависимости от реакции подвергнутого лечению субъекта и/или в зависимости от оценки врача, назначающего соединения настоящего изобретения. Конкретное весовое соотношение для данного соединения формулы (Ia) или (Ib) и другого антибактериального средства может варьировать от 1/10 до 10/1, более предпочтительно от 1/5 до 5/1, даже более предпочтительно от 1/3 до 3/1.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением и одно или несколько других антибактериальных средств можно сочетать в единой лекарственной форме или их можно составлять в отдельных лекарственных формах таким образом, чтобы вводить одновременно, отдельно или последовательно. Таким образом, настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (а) соединение в соответствии с настоящим изобретением и (b) одно или несколько других антибактериальных средств, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении бактериальных инфекций.

Другие антибактериальные средства, которые можно комбинировать с соединениями формулы (Ia) или (Ib), являются, например, антибактериальными средствами, известными в уровне техники. Другие антибактериальные средства включают антибиотики группы β -лактамов, такие как пенициллины природного происхождения, полусинтетические пенициллины, цефалоспорины природного происхождения, полусинтетические цефалоспорины, цефамицины, 1-оксацефемы, клавулановые кислоты, пенымы, карбапенемы, нокардицины, монобактамы; тетрациклины, ангидротетрациклины, антрациклины; аминогликозиды; нуклеозиды, такие как N-нуклеозиды, C-нуклеозиды, карбоциклические нуклеозиды, бластицидин S; макролиды, такие как макролиды с 12-членным кольцом, макролиды с 14-членным кольцом, макролиды с 16-членным кольцом; ансамицины; пептиды, такие как блеомицины, грамицидины, полимиксины, бацитрацины, пептидные антибиотики с большим кольцом, содержащие лактоновые связи, актиномицины, амфомицин, капреомицин, дистамицин, эндурацидины, микамицин, неокарцинонстатин, стеномицин, биомицин, виргиниамицин; циклогексимид; циклосерин; вариотин; саркомицин А; новобиоцин; гризеофульвин; хлорамфеникол; митомицины; фумагиллин; моненсины; пирролнитрин; фосфомицин; фузидовая кислота; D- (п-гидроксифенил)глицин; D-фенилглицин; энедины.

Конкретными антибиотиками, которые можно комбинировать с соединениями по настоящему изобретению формулы (Ia) или (Ib), являются, например, бензилпенициллин (калия, прокаин, бензатин), феноксиметилпенициллин (калия), фенетициллин калия, пропициллин, карбенициллин (динатрия, фенилнатрия, инданилнатрия), сулбенициллин, тикарциллин динатрия, метициллин натрия, оксациллин натрия, клоксациллин натрия, диклоксациллин, флюклоксациллин, ампициллин, мезлоциллин, пиперациллин натрия, амоксициллин, циклациллин, гектациллин, сульбактам натрия, талампициллин гидрохлорид, бакампициллин гидрохлорид, пивмециллинам, цефалексин, цефаклор, цефалоглицин, цефадроксил, цефрадин, цефроксадин, цефапирин натрия, цефалотин натрия, цефацетрил натрия, цефсулодин натрия, цефалоридин, цефатризин, цефоперазон натрия, цефамандол, цефотиама гидрохлорид, цефазолин натрия, цефтизоксим натрия, цефотаксим натрия, цефменоксима гидрохлорид, цефуроксим, цефтриаксон натрия, цефтазидим, цефокситин, цефметазол, цефотетан, латамоксеф, клавулановая кислота, имипенем, азтреонам, тетрациклин, хлортетрациклина гидрохлорид, деметилхлортетрациклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин, ролитетрациклин, миноциклин, даунорубицина гидрохлорид, доксорубицин, акларубицин, канамицина сульфат, беканамицин, тобрамицин, гентамицина сульфат, дибекацин, амикацин, микрономицин, рибостамицин, неомицина сульфат, паромомицина сульфат, стрептомицина сульфат,

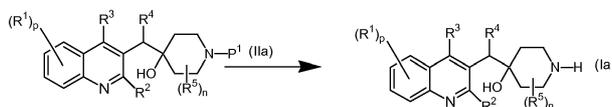
дигидрострептомицин, дестомицин А, гирномицин В, апрамицин, сизомицин, нетилмицина сульфат, спектиномицина гидрохлорид, астромицина сульфат, валидамицин, касугамицин, полиоксин, бластицидин S, эритромицин, эритромицина эстолат, олеандомицина фосфат, трацетилолеандомицин, китасамицин, джозамицин, спирамицин, тилозин, ивермектин, мидекамицин, блеомицин сульфат, пепломицин сульфат, грамицидин S, полимиксин В, бацитрацин, колистина сульфат, колестинметансульфонат натрия, энрамицин, микамицин, виргиниамицин, капреомицин сульфат, биомицин, энвиомицин, ванкомицин, актиномицин D, неокарциностагин, бестатин, пепстатин, монензин, лазалоцид, салиномицин, амфотерицин В, нистатин, натамицин, трикомицин, митрамицин, линкомицин, клиндамицин, клиндамицина пальмитат гидрохлорид, флавофосфолипид, циклосерин, пецилоцин, гризеофульвин, хлорамфеникол, хлорамфеникола пальмитат, митомицин С, пирролнитрин, фосфомицин, фузидовая кислота, бикозамицин, тиамулин, сикканин.

Другими антимикробактериальными средствами, которые можно комбинировать с соединениями формулы (Ia) или (Ib), являются, например, рифампицин (=рифампин); изониазид; пиразинамид; амикацин; этионамид; этамбутол; стрептомицин; парааминосалициловая кислота; циклосерин; капреомицин; канамицин; тиацетазон; РА-824; хинолоны/фторхинолоны, такие как, например, моксифлоксацин, гатифлоксацин, офлоксацин, ципрофлоксацин, спарфлоксацин; макролиды, такие как, например, кларитромицин, клофазимин, амоксициллин с клавулановой кислотой; рифамицины; рифабутин; рифапентин; соединения, раскрытые в WO 2004/011436.

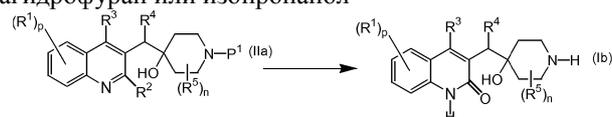
Общее получение

Соединения согласно настоящему изобретению в большинстве случаев можно получать при помощи последовательности этапов, каждый из которых известен квалифицированному специалисту.

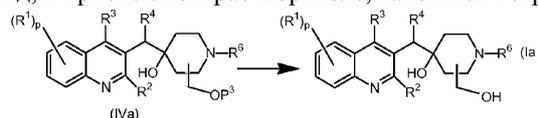
Соединения формулы (Ia), где R^6 представляет собой водород, при этом указанные соединения, представленные формулой (Ia-1), можно получить путем удаления защитной группы промежуточного соединения формулы (II-a), где P^1 представляет собой подходящую защитную группу, такую как C_{1-6} алкилоксикарбонильную группу, а именно трет-бутоксикарбонильную группу, с помощью, например, подходящей кислоты, такой как трифторуксусная кислота или хлористоводородная кислота, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или изопропанол; альтернативно, P^1 может представлять собой арил C_{1-6} алкилоксикарбонильную группу, такую как бензилоксикарбонил, и снятие защитной группы можно провести путем обработки трибромидом бора в подходящем растворителе, таком как дихлорметан



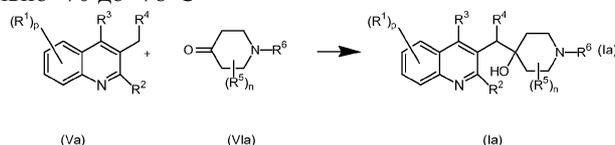
Соединения формулы (Ib), где R^6 представляет собой водород, R^7 представляет собой водород, и R^8 представляет собой оксо, при этом указанные соединения, представленные формулой (Ib), можно получить путем удаления защитных групп промежуточного соединения формулы (IIa) с помощью подходящей кислоты, например хлористоводородной кислоты или трифторуксусной кислоты, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран или изопропанол



Соединения формулы (Ia), где R^5 представляет собой гидроксиметильную группу, при этом указанные соединения представлены формулой (Ia-3), могут быть получены путем обработки промежуточного соединения формулы (IV-a), где P^3 представляет собой приемлемую защитную группу, такую как алкилсилильная группа, например трет-бутилдиметилсилильная группа, солью четвертичного аммония, такой как тетрабутиламмония хлорид, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран



Соединения формулы (Ia) можно получить путем реакции промежуточного соединения формулы (Va) с соединением формулы (VIa), например, в присутствии *n*-бутил-лития в гексане в системе растворителей, содержащих, например, диизопропиламин в тетрагидрофуране. В качестве альтернативы, реакцию можно выполнять в присутствии, например, *n*-бутил-лития в растворе *N*-(1-метилэтил)-2-пропанамина в тетрагидрофуране. Обе реакции предпочтительно выполняют при низкой температуре, например, от приблизительно -70 до -78°C



Принято считать, что специалисту в данной области известны соответствующие температуры, разбавления и время реакций для оптимизации указанных выше реакций в целях получения желаемого соединения.

Соединения формулы (Ia) или (Ib) можно, кроме того, получать путем превращения соединений формулы (Ia) или (Ib) друг в друга согласно известным в уровне техники реакциям превращения.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет галоген, например бром, могут быть превращены в соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет Het, путем реакции с Het-B(OH)₂ в присутствии приемлемого катализатора, такого как, например, Pd(OAc)₂ или Pd(PPh₃)₄, в присутствии приемлемого основания, такого как, например, K₃PO₄ или Na₂CO₃, и приемлемого растворителя, такого как, например, толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME).

Аналогичным образом, соединения формулы (Ia) или (Ib), в которых R^1 представляет собой галоген, например бром, могут быть превращены в соединения формулы (Ia) или (Ib), в которых R^1 представляет собой алкил, например метил, путем обработки соответствующим алкилирующим средством, таким как CH₃B(OH)₂ или (CH₃)₄Sn, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd(PPh₃)₄, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME).

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, в частности бром или арилC₁₋₆алкил, могут быть превращены в соединение (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой водород, путем реакции с HCOONH₄ в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий/на угле, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол. В качестве альтернативы, такое превращение можно выполнять с использованием, например, n-бутил-лития в подходящем растворителе, таком как диэтиловый эфир.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, в частности бром или хлор, а R^6 представляет собой отличное от водорода, например, арилC₁₋₆алкильную группу, такую как 1-этилфенил, могут быть превращены в соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой водород, и R^6 представляет собой водород, путем гидрогенизации с палладием/на угле в присутствии уксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как метанол.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой галоген, в частности бром, могут быть так же превращены в соединение, где R^1 представляет собой формил, путем реакции с N,N-диметилформамидом в присутствии n-бутил-лития и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Затем эти соединения можно превращать в соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой -CH₂-OH, путем реакции с подходящим восстановителем, таким как, например, NaBH₄, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например метанол, и тетрагидрофурана.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой аминокарбонил, моно- или ди(алкил)аминокарбонил или R^{9a}R^{10a}N-C(=O)-, могут быть получены путем реакции соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^1 представляет собой карбоксил, с подходящим амином, подходящим связывающим реагентом, таким как, например, гидроксибензотриазол, подходящим активирующим реагентом, таким как, например, 1,1'-карбонилдидимидазол, или N,N'-дициклогексилкарбодимид, или 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодимид, подходящим основанием, таким как, например, триэтиламин, и подходящим растворителем, таким как, например, тетрагидрофуран и метиленхлорид.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^4 представляет собой фенил, замещенный галогеном, могут быть превращены в соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^4 представляет собой фенил, замещенный Het, путем реакции с Het-B(OH)₂ в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, Pd(PPh₃)₄, в присутствии подходящего основания, такого как, например, Na₂CO₃, а также подходящего растворителя, такого как, например, толуол или 1,2-диметоксиэтан (DME), и спирта, например метанола.

Соединения формулы (Ia), где R^2 представляет собой метокси, могут быть превращены в соответствующее соединение формулы (Ib), где R^8 представляет собой водород, а R^9 представляет собой оксо, путем гидролиза в присутствии соответствующей кислоты, такой как, например, хлористоводородная кислота, и подходящего растворителя, такого как, например, диоксан или тетрагидрофуран.

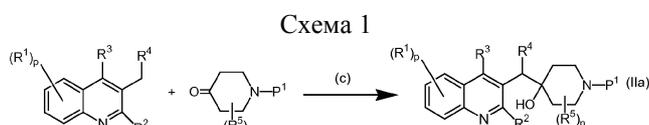
Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, могут быть превращены в соответствующие соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой отличное от водорода, с использованием стандартных методик. Например, соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой C₁₋₆алкил, может быть получено путем алкилирования соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, например, в случае, если R^6 представляет собой метил, путем обработки водным раствором формальдегида в присутствии триацетоксиборгидрида натрия в подходящем растворителе, таком как дихлорметан.

Соединения формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой отличное от водорода, могут быть превращены в соответствующее соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, с использованием стандартных методик. Например, соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой арилC₁₋₆алкильную группу, например этил-1-фенильную группу, может быть превращен в соответствующее соединение формулы (Ia) или (Ib), где R^6 представляет собой водород, путем гидрогенизации в присутствии палладия/на угле в подходящем растворителе, таком как метанол.

Очевидно, что в предыдущих и в последующих реакциях продукты реакции можно выделить из реакционной среды и при необходимости подвергнуть дополнительной очистке в соответствии с методиками, которые в целом известны в уровне техники, как например, экстракция, кристаллизация и хроматография. Кроме того, очевидно, что продукты реакции, которые существуют в более чем одной энантиомерической форме, могут быть выделены из их смеси путем известных методик, в частности препаративной хроматографией, такой как препаративная HPLC, хиральная хроматография. Отдельные диастереоизомеры или отдельные энантиомеры могут также быть получены путем сверхкритической жидкостной хроматографии (SCF).

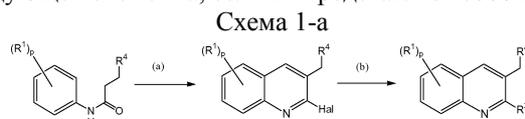
Исходные вещества и промежуточные соединения являются соединениями, которые либо коммерчески доступны, либо могут быть получены в соответствии со стандартными реакционными процедурами, общеизвестными в уровне техники. Соединения пиперидона, используемые в качестве исходных материалов в вышеупомянутых способах, можно получить, например, в соответствии с процедурами, описанными в Xiaosong M. Ye et al., *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20 (2010) 2195-2199, Michel Guillaume et al., *Organic Process Research and Development* 2007, 11, 1079-1086 и WO 2005/123081. Различные процедуры получения соединений, используемых в качестве исходных материалов на основе хинолина, раскрыты в WO описаниях, на которые ссылаются выше.

В частности, промежуточные соединения (IIa) могут быть получены в соответствии со следующей схемой реакции (1):



В реакционной схеме 1 соединение хинолина вступает в реакцию с производным пиперидин-4-она, например с *n*-бутил-литием в гексане в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран.

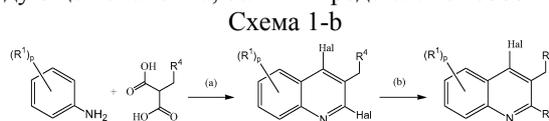
Исходный материал хинолина, используемый в схеме 1, может быть получен стандартным способом, например, согласно следующей схеме 1-а, если R^3 представляет собой водород



В схеме 1-а этап (а) предусматривает циклизацию соединения бензолпропаноамида с превращением оксогруппы в галогеновую (Hal) группу, предпочтительно хлор, например, путем обработки оксихлорида фосфора в подходящем растворителе, таком как диметилформамид.

На этапе (b) полученную галогеновую (Hal) группу можно превратить в соответствующую R^2 -группу при помощи стандартного способа, например обработкой соединением алкоксида, таким как метилат натрия, с образованием C_{1-6} алкилоксигруппы, в частности метилоксигруппы, в подходящем растворителе, таком как метанол.

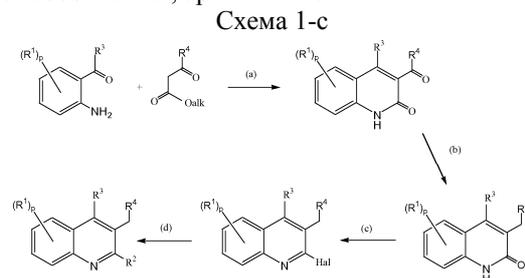
Исходный материал хинолина, используемый в схеме 1, может быть получен стандартным способом, например, согласно следующей схеме 1-а, если R^3 представляет собой галоген, в частности хлор



В схеме 1-б этап (а) предусматривает реакцию производного аминобензола с производным гидрокоричной кислоты в присутствии галогенирующего средства, в частности хлорирующего средства, такого как трихлорид фосфора, при повышенной температуре в течение, например, приблизительно 80°C.

На этапе (b) 2-Hal группа может быть превращена в требуемую R^2 -группу с помощью стандартного способа, например с помощью соответствующего алкоксилирующего средства, такого как алколят натрия, например метилата натрия, для введения алкилоксигруппы, предпочтительно в подходящем растворителе, таком как метанол.

Исходный материал хинолина, используемый в схеме 1, может быть получен согласно следующей схеме 1-с, если R^3 представляет собой алкил, арил или Нет



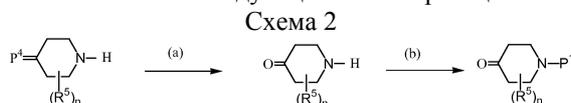
В схеме 1-с этап (а) предусматривает реакцию аминифенилалканона с соответствующим сложным алкиловым (alk) эфиром β -оксобензол (или гетероцикл)пропановой кислоты, предпочтительно сложным эфиром бензолпропановой кислоты, например сложным этиловым эфиром, при повышенной температуре, например приблизительно 180°C .

На этапе (b) полученное производное хинолина восстанавливают с превращением оксогруппы, соединенной в 3-положении хинолинового ядра с метиленовой ($-\text{CH}_2-$) группой, например, путем реакции с гидразином в подходящем растворителе, таком как 1,2-этанediол, предпочтительно при повышенной температуре, такой как приблизительно 100°C , с последующим присоединением основания, такого как гидроксид калия.

На этапе (c) 2-оксогруппа может быть превращена в галогеновую (Hal) группу, например хлор-группу, при помощи стандартного способа путем обработки соответствующим галогенирующим средством, таким как оксихлорид фосфора, в присутствии бензилтриметиламмония хлорида в соответствующем растворителе, таком как ацетон, предпочтительно при повышенной температуре, такой как 80°C .

На этапе (d) 2-галогеновая группа может быть превращена в требуемую R^2 -группу с помощью соответствующего алкоксилирующего средства, такого как алкоголят натрия, например метилата натрия, для введения алкилоксигруппы, предпочтительно в подходящем растворителе, таком как метанол.

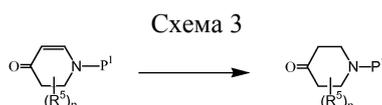
Производные пиперидин-4-она, используемые в схеме 1, в общем известны и могут быть получены с помощью способов, известных в литературе или аналогичных известным. Например, такие производные могут быть получены в соответствии со следующей схемой реакции 2



На этапе (a) производное пиперидина, в котором R^4 , представляющий группу-предшественник для оксогруппы, такой как C_{1-4} алкилендиоксидиоксигруппа, в частности 1,2-этилендиоксигруппа, обрабатывают для превращения группы-предшественника в требуемую оксогруппу, например, путем обработки кислотой, такой как хлористоводородная кислота, для осуществления превращения C_{1-4} алкилдиокси-группы в оксогруппу. На этапе (b) защитная группа P^1 может быть введена стандартным способом. Таким образом, например, если группа P^1 представляет собой C_{1-6} алкилоксикарбонильную группу, то соединение пиперидин-4-она может вступать в реакцию с соответствующим ди- C_{1-6} алкилдикарбонатом, таким как ди-трет-бутилдикарбонат, в присутствии основания, такого как триэтиламин, и в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран.

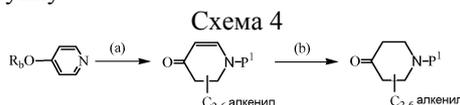
Этот способ особенно приемлем для получения соединения, в котором R^5 представляет собой циклогексилметильную группу, при этом исходное соединение, полученное путем восстановления соответствующего фенилметильного соединения, например, путем гидрогенизирования в присутствии катализатора рений/алюминия оксид и в приемлемом растворителе, таком как метанол.

В качестве альтернативы, вышеуказанное производное пиперидин-4-она может быть получено путем восстановления соответствующего соединения 3,4-дигидропиперидина в соответствии со схемой реакции 3



В данной реакции соединение 3,4-дигидропиперидина восстанавливают, например, с помощью восстановителя, такого как гидротрис(1-метилпропил)(1-)-борат лития, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, предпочтительно при температуре приблизительно -78°C .

Вышеуказанное соединение пиперидин-4-она, где R^5 представляет собой C_{2-6} алкенильную группу, особенно этенильную группу, может быть получено согласно реакционной схеме 4, в которой R_b представляет собой C_{1-4} алкильную группу

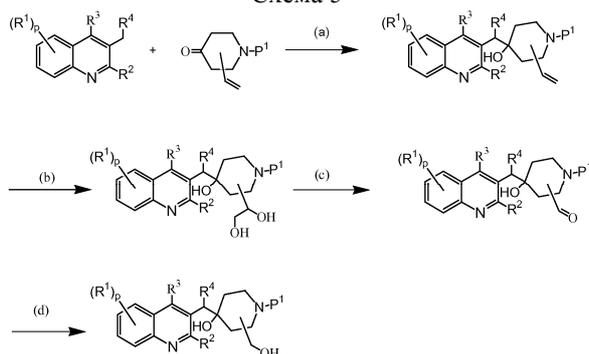


На этапе (a) исходное пиридиновое соединение обрабатывают для введения защитной группы P^1 традиционным способом. Таким образом, например, если защитной группой P^1 является C_{1-6} алкилоксикарбонильная группа, то пиридиновое соединение может реагировать с приемлемым ди- C_{1-6} алкилдикарбонатом, таким как ди-трет-бутилдикарбонат, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран. Затем осуществляют реакцию защищенного соединения с приемлемым алкенилмагниевым галогенидным реагентом Гриньяра, таким как винилмагния бромид, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран. Затем полученное в результате соединение может быть восстановлено на этапе (b) до пиперидин-4-она, как описано выше.

Вышеупомянутые промежуточные соединения алкенилпиперидин-4-она, в которых R^5 представляет собой винил, могут быть использованы для получения промежуточных соединений формулы (IIa), в ко-

торых R^5 представляет собой гидроксиметильную группу, согласно следующей реакционной схеме 5

Схема 5



На этапе (а) осуществляют реакцию соединения пиперидин-4-она с приемлемым хинолином, как описано выше, с использованием, например, *n*-бутил-лития в гексане с системе растворителей, содержащей, например, диизопропиламин в тетрагидрофуране. Реакцию предпочтительно выполняют при низкой температуре например при приблизительно -78°C .

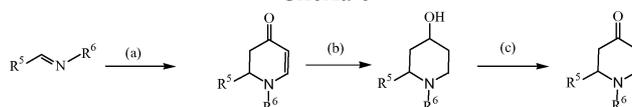
На этапе (b) превращение этинильной группы в 1,2-дигидроксиэтильную группу может быть осуществлено путем окисления, например, обработкой оксидом осмия в *n*-бутаноле в присутствии основания, такого как 4-метилморфолин-4-оксид, и приемлемого растворителя, такого как тетрагидрофуран.

На этапе (с) 1,2-дигидроксиэтильную группу превращают в альдегидную группа путем обработки, например, периодатом натрия, в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран.

На этапе (d) альдегидное соединение восстанавливают до гидроксиметильного соединения, например, восстанавливающим средством, таком как боргидрид натрия, в приемлемом растворителе, таком как метанол.

Соединения пиперидин-4-она, в которых R^5 находится в 2-положении и представляет собой, например, Нет группу, такую как пиридил, особенно 3-пиридил, а R^6 представляет собой, например, фенил-1-этиловую группу, могут быть получены согласно следующей реакционной схеме 6

Схема 6



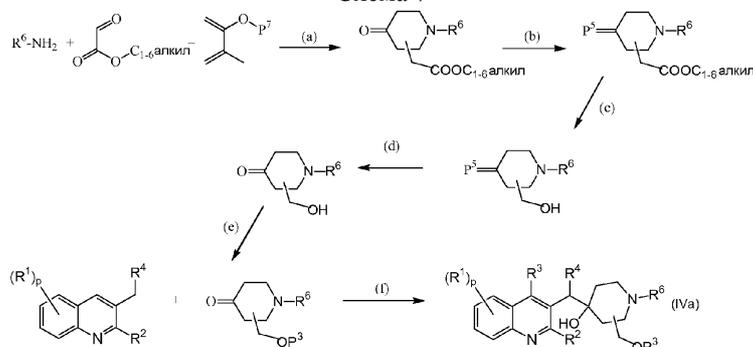
На этапе (а) осуществляют реакцию исходного метанамина со смесью 3 \AA молекулярного сита, 1,1-би-2-нафтола и трифенилбората в приемлемом растворителе, таком как дихлорметан, и полученную в результате реакционную смесь смешивают с 1-метилокси-3-(триметилсилилокси)-1,3-бутадиеном и осуществляют реакцию при низкой температуре, например -78°C .

На этапе (b) осуществляют превращение путем обработки исходного материала с L-селектридом (лития три-втор-бутил(гидридо)боратом(1-)) в приемлемом растворителе, таком как тетрагидрофуран, при низкой температуре, например при приблизительно -78°C , для восстановления двойной связи в пиперидиновом кольце и превращения оксогруппы в гидроксигруппу.

На этапе (с) окисляют гидроксисоединение, например, путем обработки периодианом Десс-Мартина (1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он) в приемлемом растворителе, например в дихлорметане.

Соединения формулы (IVa) могут быть получены согласно следующей реакционной схеме (7):

Схема 7



На этапе (а) пиперидин-4-он получают путем реакции вышеупомянутых реагентов, а именно $R^6\text{-NH}_2$, глиоксилатный сложный эфир и бутандиеновое производное, в котором P^7 представляет собой защитную группу, такую как три C_{1-6} алкил (например, метил)силильная группа, в присутствии трифторуксусной кислоты, трифторида бора и 3 \AA молекулярного сита в приемлемом растворителе, таком как ди-

хлорметан, предпочтительно при низкой температуре, такой как приблизительно -78°C .

На этапе (b) защитную оксогруппу P^5 , такую как 4,4-ди- C_{1-6} алкильная (например, этильная) группа, вводят, например, путем обработки три- C_{1-6} алкил(например, этил)ортоформиатом в присутствии кислоты, такой как *p*-толуолсульфокислота, в приемлемом растворителе, таком как этанол.

На этапе (c) защищенное пиперидиновое соединение восстанавливают с превращением сложноэфирной группы в гидроксиметильную группу, например, с помощью литий-алюминия гидрида, в приемлемом растворителе, таком как диэтиловый эфир.

На этапе (d) защитную группу P^5 удаляют, например, обработкой кислотой, такой как трифторуксусная кислота, в приемлемом растворителе, например в воде.

На этапе (e) гидроксиметильную группу защищают, например, три- C_{1-6} алкил(например, трет-бутилдиметил)силильной группой, которая может быть введена, например, обработкой приемлемым три- C_{1-6} алкил(например, трет-бутилдиметил)силалгалогенидом, например хлоридом, в присутствии, например, имидазола, в приемлемом растворителе, таком как диметилформамид.

На этапе (f) осуществляют реакцию защищенного пиперидинового соединения, полученного на этапе (e), с хинолиновым производным традиционным способом, как описано выше.

Экспериментальная часть.

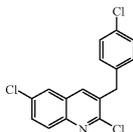
Следующие примеры иллюстрируют настоящее изобретение.

Далее "BuLi" означает *n*-бутиллитий, "цикло" означает циклогексан, "DCM" означает дихлорметан, "DIPE" означает диизопропиловый эфир, "DME" означает 1,2-диметоксиэтан, "DMF" означает *N,N*-диметилформамид, "ETIP" означает смесь 1:1 этанола и 2-пропанола, "EtOAc" означает этилацетат, "EtOH" означает этанол, "iPrA" означает изопропиламин, "iPrOH" означает 2-пропанол, "MeOH" означает метанол, "TFA" означает трифторуксусную кислоту, "THF" означает тетрагидрофуран, "SFC" означает сверхкритическую жидкостную хроматографию. Если не указано иное, SFC проводят с использованием подвижной фазы со скоростью потока 50 мл/мин, при этом колонку выдерживают при температуре 35°C и выходном давлении 100 бар.

А. Получение промежуточных соединений.

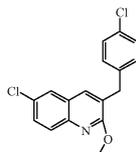
Пример А1.

а) Получение промежуточного соединения 1



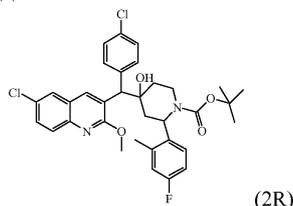
DMF (12,45 мл) каплями добавляли в оксихлорид фосфора 99% (755, 015 ммоль) при 5°C , затем порциями добавляли 4-хлор-*N*-(4-хлорфенил)бензолпропанамид (107,859 ммоль) при 5°C . Полученную в результате смесь нагревали при 80°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и выливали в воду со льдом. Осадок отфильтровывали, промывали водой и помещали в DIPE. Осадок отфильтровывали и сушили (вакуум, 60°C), получая 32,1 г промежуточного соединения 1.

б) Получение промежуточного соединения 2



Метилат натрия 30% в MeOH (132,7 мл, 0,696 моль) добавляли в раствор промежуточного соединения 1 (32,1 г, 0,1 моль) в MeOH (623 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Смесь выливали в воду со льдом и осадок отфильтровывали, а затем промывали водой. Порошок сушили в вакууме при 60°C с получением коричневого твердого вещества. Этот остаток (26,31 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 400 г, DCM/Cyclo: 50/50). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха с получением желтого твердого вещества, получая 15,7 г промежуточного соединения 2.

с) Получение промежуточного соединения 3



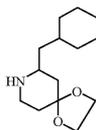
(2R)

BuLi 1,6 M в гексане (4,7 мл, 7,54 ммоль) медленно добавляли при -20°C в потоке N_2 к раствору диизопропиламина (1,06 мл, 7,54 ммоль) в THF (11 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин,

затем охлаждали до -70°C . Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 2 (2 г, 6,285 ммоль) в THF (20 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1,30 ч. Медленно добавляли раствор (2R)-2-(4-фтор-2-метилфенил)-4-оксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты 1,1-диметилэтилового сложного эфира (2,32 г, 7,54 ммоль) в THF (23 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизывали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт (4,3 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, Cyclo/EtOAc 85/15). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 3,8 г промежуточного соединения 3. Остаток не был чистым на 100%, но его использовали без дополнительной очистки.

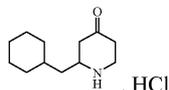
Пример А2.

а) Получение промежуточного соединения 4



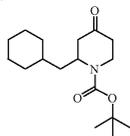
Следующий способ и обработку выполняли дважды. Смесь 7-(фенилметил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декана (0,375 моль) в MeOH (500 мл) гидрогенизировали в течение 16 ч при 125°C (давление H_2 : 100 атм) с 5% $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$ (15 г) в качестве катализатора. После поглощения H_2 (3 экв.) катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали, получая 178 г (99%) промежуточного соединения 4, используемого в следующем реакционном этапе без дополнительной очистки.

б) Получение промежуточного соединения 5



Промежуточное соединение 4 (41,0 ммоль) в хлористоводородной кислоте (100 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в лед и подкисляли 10%-ным водным раствором карбоната калия. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили (MgSO_4) и выпаривали досуха, получая 9,3 г промежуточного соединения 5.

с) Получение промежуточных соединений 6 и 7

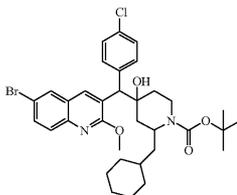


Промежуточное соединение 6 (2S*)

Промежуточное соединение 7 (2R*)

Раствор промежуточного соединения 5 (9,3 г, 47,6 ммоль), ди-трет-бутилбикарбоната (10,4 г, 47,6 ммоль) и триэтиламина (13,2 мл, 95,2 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (12,9 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (20-45 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха состояния. Остаток (9,8 г) очищали с помощью SFC на колонке Chiralpak AD-NTM (5 мкм 20×250 мм) со скоростью потока 50 мл/мин, при этом колонку выдерживали при температуре 35°C и выходном давлении 100 бар. Подвижная фаза представляет собой CO_2 90%, MeOH 10% в изократическом режиме. Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 4,34 г промежуточного соединения 6 и 4,47 г промежуточного соединения 7.

д) Получение промежуточных соединений 8 и 9



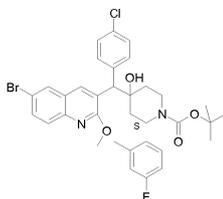
Промежуточное соединение 8 (2S*), (A)-1

Промежуточное соединение 9 (2S*), (B)-2

BuLi 1,6 M в гексане (4,74 мл, 7,58 ммоль) каплями добавляли в потоке N_2 к раствору диизопропиламина (1,07 мл, 7,58 ммоль) в THF (10 мл) при -20°C . Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C , затем охлаждали до -78°C . Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метокси-хинолина (2,29 г, 6,32 ммоль) в THF (23 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор промежуточного соединения 6 (2,24 г, 7,58 ммоль) в THF (22 мл) добавляли при -78°C , затем перемешивали в течение 2 ч

при -78°C . Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, а затем соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (4,8 г) очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 200 г, Cyclo/EtOAc 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая соответственно 1 г фракции F1 и 0,45 г фракции F2. F1 очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Irregular SiOH 15-40 мкм 300 г MERCK) с подвижной фазой (DCM 98%, EtOAc 2%), получая 0,628 г промежуточного соединения 9 и 0,21 г промежуточного соединения 8.

Пример А3. Получение промежуточных соединений 10, 11, 12 и 13



Промежуточное соединение 11 (2S), транс,(A)-1

Промежуточное соединение 10 (2S), цис,(A)-2

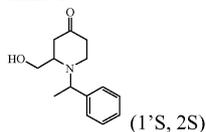
Промежуточное соединение 12 (2S), транс,(B)-3

Промежуточное соединение 13 (2S), цис,(B)-4

BuLi 1,6 М в гексане (0,0056 моль) медленно добавляли при -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0056 моль) в THF (8 мл) в потоке N_2 . Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждали до -70°C . Медленно добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (0,0047 моль) в THF (17 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч 30 мин. Медленно добавляли раствор (2R)2-(4-фтор-2-метилфенил)-4-оксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты 1,1-диметилэтилового сложного эфира (0,0052 ммоль) в THF (16 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, выливали в ледяную воду при -30°C и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: Cyclo/EtOAc 90/10; 15-40 мкм). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая соответственно F1 0,8 г промежуточного соединения 11 и 0,8 г F2. F2 очищали с помощью SFC (элюент: $\text{CO}_2/\text{iPrOH}/\text{MeOH}/\text{iPA}$ 85/7,5/7,5/0,3). Собирали три фракции и растворитель выпаривали, получая соответственно 0,111 г (3,5%) промежуточного соединения 10, 0,303 г (10%) промежуточного соединения 12 и 0,083 г (3%) промежуточного соединения 13.

Пример А4.

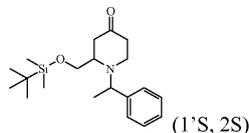
а) Получение промежуточного соединения 14



(1'S, 2S)

Раствор (2S)-4,4-диэтокси-1-[(1S)-1-фенилэтил]-2-пиперидинметанола (1,4 г, 4,55 ммоль) в TFA (6,5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 (основной pH). Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO_4) и выпаривали досуха, получая 1 г (94%) промежуточного соединения 14.

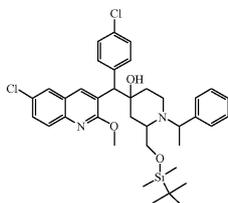
б) Получение промежуточного соединения 15



(1'S, 2S)

Раствор промежуточного соединения 14 (1,0 г, 4,29 ммоль), трет-бутилдиметилсилилхлорида (0,775 г, 5,14 ммоль) и имидазола (0,35 г, 5,14 ммоль) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили (MgSO_4) и выпаривали досуха. Остаток (1,44 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, Cyclo 100 - Cyclo/EtOAc 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 1,2 г промежуточного соединения 15.

в) Получение промежуточного соединения 16

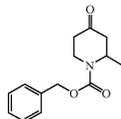


Смесь 4 изомеров 18/40/7/35 (2S)

BuLi 1,6 M в гексане (2,81 мл, 4,49 ммоль) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (0,631 мл, 4,49 ммоль) в THF (6 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор промежуточного соединения 2 (1,32 г, 4,14 ммоль) в THF (13 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли раствор промежуточного соединения 15 (1,2 г, 3,45 ммоль) в THF (12 мл) при -78°C, затем перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 1,42 г (61,8%) промежуточного соединения 16.

Пример А5.

а) Получение промежуточных соединений 17 и 18

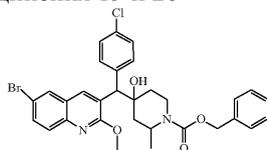


Промежуточное соединение 17 (*R)

Промежуточное соединение 18 (*S)

Лития гидротрис(1-метилпропил)борат (1-) (1:1) (28,539 ммоль) каплями добавляли в азоте к раствору 3,4-дигидро-2-метил-4-оксо-1(2H)-пиридинкарбоновой кислоты, фенолметилового сложного эфира (28,539 ммоль) в THF при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc при -78°C. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (11,9 г) очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂ 20-45 мкм, элюент: Cyκλο/EtOAc: 75/25). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха с получением 4,1 г смеси энантиомеров. Чистую смесь очищали хиральной SFC (Chiralpak AD-H, элюент: CO₂/MeOH: 80/20). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая 1,7 г (24,1%) промежуточного соединения 17 и 1,9 г (27,0%) промежуточного соединения 18.

б) Получение промежуточных соединения 19 и 20



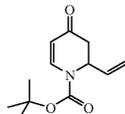
Промежуточное соединение 19 (2R*), цис,(A)

Промежуточное соединение 20 (2R*), транс,(A)

BuLi 1,6 M в гексане (1,6 M) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина в безводном THF (8 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метокси-хинолина (4,718 ммоль) в THF (17 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Раствор промежуточного соединения 17 (5,661 ммоль) в THF (14 мл) добавляли при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc при -78°C. Органический слой отделяли, промывали водой затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (3,1 г) очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 450 г, Cyκλο/EtOAc: 85/15). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха с получением 1,45 г смеси, содержащей три изомера 56/40/4. Эту смесь разделяли на ее энантиомеры с помощью SFC на колонке Chiralpak AD-НТМ (5 мкм, 20×250 мм) со скоростью потока 50 мл/мин, при этом колонку выдерживали при температуре 35°C и выходном давлении 100 бар. Подвижная фаза представляет собой CO₂ 50%, iPrOH 50% и iPA 0,3% (в метаноле) в изократическом режиме. Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 0,72 г промежуточного соединения 20 и 0,46 г промежуточного соединения 19.

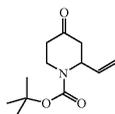
Пример А6.

а) Получение промежуточного соединения 21



Ди-трет-бутил бикарбонат (58,333 ммоль) порциями добавляли в атмосфере N₂ и при энергичном перемешивании к раствору 4-метоксипиридина (58,333 ммоль) в THF (60 мл). Смесь охлаждали до 0°C, каплями добавляли винилмагния бромид (70 ммоль) и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Добавляли HCl (1н) (приблизительно 150 мл) при 5°C (комнатной температуры 25°C) и смесь перемешивали в течение 10 мин. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали 10%-ным водным раствором NaHCO₃, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали досуха, получая 10,7 г (82,1%) промежуточного соединения 21.

б) Получение промежуточных соединений 22 и 23

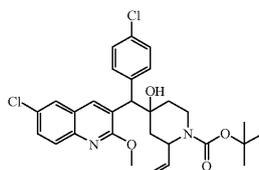


Промежуточное соединение 22 (2R*)

Промежуточное соединение 23 (2S*)

Лития гидротрис(1-метилпропил)борат (1-) (1:1) (47,9 мл, 47,9 ммоль) каплями добавляли в N₂ к раствору промежуточного соединения 21 (10,7 г, 47,9 ммоль) в THF (110 мл) при -78°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (19,5 г) очищали нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы (20-45 мкм, 450 г MATREX), подвижной фазой (80% Cyclo, 20% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (4,3 г) разделяли на его энантиомеры хиральной SFC на Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм, подвижная фаза (90% CO₂, 10% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая 1,9 г (17,6%) промежуточного соединения 22 и 1,5 г (13,9%) промежуточного соединения 23.

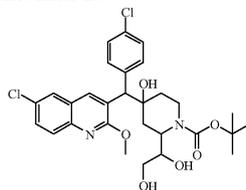
с) Получение промежуточного соединения 24



Смесь (2R*) изомеров

BuLi 1,6 M в гексане (5,27 мл, 8,43 ммоль) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (1,19 мл, 8,43 ммоль) в THF (12 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор промежуточного соединения 2 (2,24 г, 7,03 ммоль) в THF (22 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор промежуточного соединения 22 (1,9 г, 8,43 ммоль) в THF (19 мл) добавляли при -78°C, затем перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (4,5 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, Cyclo 100/0 - Cyclo/EtOAc 90/10, затем Cyclo/EtOAc 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 1,15 г промежуточного соединения 24, смесь (2R*).

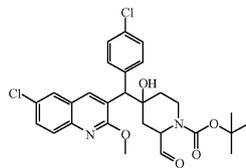
d) Получение промежуточного соединения 25



Смесь цис-изомеров

Раствор промежуточного соединения 24 (3,238 ммоль), оксида осмия в бутаноле 2,5% (0,0486 ммоль) и 4-метилморфолин-4-оксида (4,857 ммоль) в THF (16 мл) и воде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Раствор выливали в насыщенный раствор Na₂S₂O₃, затем экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 1,8 г (96,2%) промежуточного соединения 25.

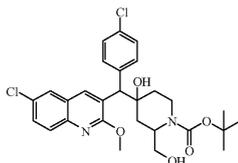
e) Получение промежуточного соединения 26



Смесь цис-(2R*) изомеров

Периодат натрия (3,584 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 25 (3,117 ммоль) в THF (20 мл) и воде (10 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 3 ч. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали досуха. Остаток 1,86 г (109%) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, Cyclo 100/0 - Cyclo/EtOAc 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 1,47 г (86,5%) промежуточного соединения 26.

f) Получение промежуточных соединений 27 и 28



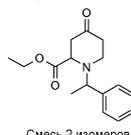
Промежуточное соединение 27 (2R*), цис, А-2

Промежуточное соединение 28 (2R*), цис, А-1

Боргидрид натрия (36,4 мг, 0,962 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 26 (700 мг, 1,28 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0°C, затем перемешивали в течение одного часа при 0°C. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха. Остаток (0,66 г) очищали хиральной SFC на Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижная фаза (0,3% iPA, 70% CO₂, 30% EtOH 50%, iPrOH 50%). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 212 мг (30,2%) промежуточного соединения 28 и 383 мг (54,5%) промежуточного соединения 27.

Пример А7.

а) Получение промежуточного соединения 29



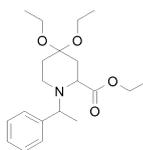
Смесь 2 изомеров

Этилглиоксилат (85,083 ммоль) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин до деполимеризации реагента, затем его выливали в N₂ в суспензию молекулярного сита (4Å, 25 г) в DCM (150 мл) при 0°C. Добавляли (S)-(-)-α-метилбензиламин (85,083 ммоль) при 0°C, смесь перемешивали в течение 45 мин при 0°C, затем охлаждали до -78°C. Последовательно добавляли TFA (85,083 ммоль), трифторид бора диэтилэтерат (85,083 ммоль) и триметил[(1-метил-2-пропен-1-ил)окси]силан (85,083 ммоль) при -78°C при перемешивании с периодом 5 мин между каждым добавлением. Реакционную смесь перемешивали при -78°C, затем обеспечивали достижение -30°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -30°C. Добавляли воду (40 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли дополнительное количество воды (50 мл) и обеспечивали отстаивание смеси в течение ночи. Порциями добавляли KН₂РO₄ до pH 4-5. Реакционную смесь фильтровали через прокладку целита, которую промывали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха.

Остаток очищали нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы (20-45 мкм, 1000 г MATREX); подвижной фазой (80% Cyclo, 2 0% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 7,7 г фракции F1 и 5,5 г фракции F2.

Фракцию F2 помещали в DCM и HCl 3н. и полученный в результате раствор перемешивали в течение 30 мин, затем выливали в 10%-ный водный раствор K₂CO₃ (основный). Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха, получая 5,9 г промежуточного соединения 29.

б) Получение промежуточных соединений 30 и 31

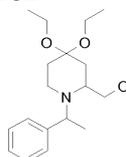


Промежуточное соединение 30 (1'S,2R)

Промежуточное соединение 31 (1'S,2S)

Смесь промежуточного соединения 29 (5,9 г, 21,43 ммоль), триэтилортоформиата (35,7 мл, 0,214 моль) и п-толуолсульфокислоты моногидрат (5,54 г, 32,14 ммоль) в EtOH (60 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь нейтрализовали бикарбонатом натрия (pH 7-8) и дважды экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 200 г, Cyclo 100 - Cyclo/EtOAc 90/10) с получением двух фракций, которые собирали, и растворитель выпаривали досуха, получая соответственно 4,75 г промежуточного соединения 30 и 1,5 г промежуточного соединения 31.

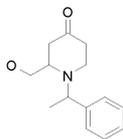
с) Получение промежуточного соединения 32



(1'S,2R)

Раствор промежуточного соединения 30 (4,75 г, 13,6 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл) каплями добавляли в потоке N₂ к суспензии лития-алюминия гидрида (0,774 г, 20,4 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) с такой скоростью, при которой раствор осторожно нагревался с обратным холодильником. Затем реакционную смесь затем перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, EtOAc (50 мл), затем осторожно добавляли воду (15 мл). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь фильтровали через короткую прокладку целита, промывали с помощью EtOAc. Фильтрат промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха, получая 4,2 г промежуточного соединения 32.

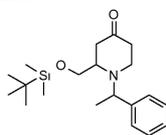
д) Получение промежуточного соединения 33



(1'S,2R)

Раствор промежуточного соединения 32 (1,9 г, 6,18 ммоль) в TFA (9 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K₂CO₃ (основный pH). Органический слой отделяли, промывали водой, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха, получая 2,7 г промежуточного соединения 33.

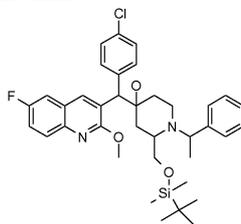
е) Получение промежуточного соединения 34



(1'S,2R)

Раствор промежуточного соединения 33 (4,5 г, 19,3 ммоль), трет-бутилдиметилсилилхлорида (3,49 г, 23,1 ммоль) и имидазола (1,58 г, 23,1 ммоль) в DMF (45 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выливали в воду, экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 200 г, Cyclo 100/0 - Cyclo/EtOAc 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 5,3 г промежуточного соединения 34.

ф) Получение промежуточного соединения 35

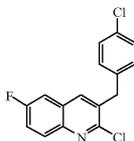


Смесь (2R) изомеров 65/35

BuLi (1,6 M в гексане, 13,3 мл, 21,2 ммоль) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (2,98 мл, 21,2 ммоль) в THF (30 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор промежуточного соединения 37 (6,41 г, 21,2 ммоль) в THF (65 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор промежуточного соединения 34 (6,15 г, 17,7 ммоль) в THF (60 мл) добавляли при -78°C, затем перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (13,4 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 400 г, DCM 100/0 - DCM/EtOAc 97/3, затем 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха. Остаток очищали хроматографией с нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы (20-45 мкм, 450 г MATREX); подвижной фазой (градиент от 95% DCM, 5% EtOAc до 90% DCM, 10% EtOAc, затем толуол/EtOAc 80/20). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 1,02 г промежуточного соединения 35.

Пример A8.

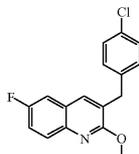
а) Получение промежуточного соединения 36



Медленно каплями добавляли DMF (17,7 мл, 0,23 моль) к оксихлориду фосфора (100 мл, 1,06 моль) при 0°C. Порциями добавляли 4-хлор-N-(4-фторфенил)бензолпропанамид (42,2 г, 0,15 моль) при 0°C, а

затем обеспечивали достижение смесью комнатной температуры. Смесью перемешивали в течение ночи при 85°C, а затем охлаждали до 40°C во избежание осаждения и порциями выливали в воду со льдом при поддержании температуры ниже 25°C. Смесью перемешивали в течение 1 ч, затем осадок отфильтровывали, помещали в 2-пропанол при 5°C, снова отфильтровывали и сушили при 60°C с получением желтого твердого вещества с выходом 33,76 г промежуточного соединения 36.

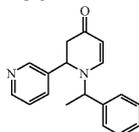
б) Получение промежуточного соединения 37



Метилат натрия 30% в MeOH (148 мл, 0,77 моль) добавляли к раствору промежуточного соединения 36 (33,76 г, 0,11 ммоль) в MeOH (550 мл). Смесью перемешивали при 60°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Добавляли воду, осадок отфильтровывали и промывали с помощью iPrOH. Порошок сушили в вакууме при 60°C, получая 24,54 г промежуточного соединения 37. Фильтрат экстрагировали с помощью DCM, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая 4,33 г промежуточного соединения 37.

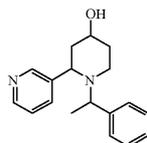
Пример A9.

а) Получение промежуточного соединения 38



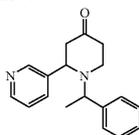
1,1'-би-2-нафтол (5,48 г) и трифенилборат (5,56 г) добавляли к суспензии активированного порошка 4 Å молекулярного сита (50 г) в DCM (200 мл) в потоке N₂ при комнатной температуре. Смесью перемешивали в течение 2 ч, а затем охлаждали до 0°C, добавляли раствор α-метил-N-(3-пиридинилметил)бензолметанамина (αR) (4,03 г) в DCM (20 мл) и перемешивали в течение 10 мин при 0°C. Смесью охлаждали до -78°C, каплями добавляли 1-метилокси-3-(триметилсилокси)-1,3-бутадиен (4,86 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C и в течение ночи при -20°C. Добавляли воду и смесь фильтровали через короткую прокладку целита. Органический слой отделяли и добавляли HCl 3н. Эту смесь перемешивали в течение 5 мин. Водный слой подкисляли K₂CO₃ (твердое вещество) и обратно экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли и сушили (MgSO₄). Остаток (3,1 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г) из DCM DCM/MeOH/NH₄OH: 95/5/0,1. Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 1,6 г промежуточного соединения 38.

б) Получение промежуточного соединения 39



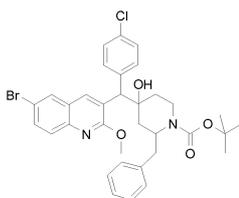
L-Селектрид (R) (6,9 мл, 6,9 ммоль) каплями добавляли в N₂ к раствору промежуточного соединения 38 (1,6 г, 5,75 ммоль) в THF (30 мл) при -78°C и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г) из DCM 100/0 - DCM/MeOH/NH₄OH: 95/5/0,1. Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 2,1 г промежуточного соединения 39.

с) Получение промежуточного соединения 40



Добавляли периодинан Десс-Мартина (27,3 мл, 13,1 ммоль) к раствору промежуточного соединения 39 (1,85 г, 6,55 ммоль) в DCM (40 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 0°C в течение 3 0 мин и при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор K₂CO₃, органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток помещали в DCM, осадок отфильтровывали и фильтрат очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г) из DCM 100/0 - DCM/MeOH 99/1). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 0,9 г промежуточного соединения 40.

Пример A10. Получение промежуточных соединений 41, 42, 43 и 44

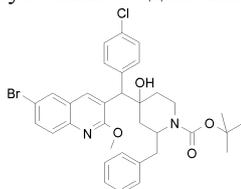


Промежуточное соединение 41 (2R),цис,(A)
 Промежуточное соединение 42 (2R),транс,(A)
 Промежуточное соединение 43 (2R),транс,(B)
 Промежуточное соединение 44 (2R),цис,(B)

BuLi 1,6 M в гексане (26,7 ммоль; 16,7 мл) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (26,7 ммоль; 3,8 мл) в THF (55 мл) при -20°C. Смесь перемешивали 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метокси-хинолина (24,75 ммоль, 9 г) в THF (90 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли раствор (2R)-4-оксо-2-(фенилметил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложного 1,1-диметилэтилового эфира (19,04 ммоль; 5,51 г) в THF (55 мл) при -78°C, затем перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc при -50°C. Выполняли очистку остатка (6,17 г) флэш-хроматографией на силикагеле (20-45 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая соответственно 3,45 г фракции промежуточного соединения 41 и 3,3 г фракции F2 (смесь).

Фракцию F2 очищали с помощью SFC на колонке Chiralpak AD-NTM (5 мкм 20×250 мм) со скоростью потока 50 мл/мин, при этом колонку поддерживали при температуре 35°C и выходном давлении 100 бар. Подвижная фаза представляет собой CO₂ 60%, iPrOH 40% и iPA 0,3% (в метаноле) в изократическом режиме. Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая соответственно 0,60 г промежуточного соединения 42, 0,45 г промежуточного соединения 43 и 2,25 г промежуточного соединения 44.

Пример A11. Получение промежуточных соединений 45, 46, 47 и 48

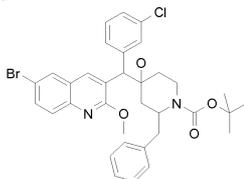


Промежуточное соединение 45 (2S),транс,(B)
 Промежуточное соединение 46 (2S),цис,(A)
 Промежуточное соединение 47 (2S),транс,(A)
 Промежуточное соединение 48 (2S),цис,(B)

BuLi 1,6 M в гексане (9,19 ммоль) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (9,19 ммоль) в THF (19 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метокси-хинолина в THF (30 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли раствор (2S)-4-оксо-2-(фенилметил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты, сложного 1,1-диметилэтилового эфира (10 ммоль) в THF (29 мл) при -78°C, затем перемешивали в течение 1,5 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc при -50°C. Органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (6,1 г) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂ 15-40 мкм, элюент: DCM:100). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая соответственно 1,0 г (18%) промежуточного соединения 46 и 1,1 г фракции F2 (смесь 3 изомеров).

F2 очищали с помощью SFC (Chiralpak AD-H, CO₂/MeOH/iPrOH/iPA: 70/15/15/0,3). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая соответственно 0,11 г (2%) промежуточного соединения 45, 0,03 г промежуточного соединения 46, 0,07 г (1,3%) промежуточного соединения 47 и 0,55 г (10%) промежуточного соединения 48.

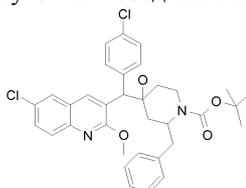
Пример A12. Получение промежуточных соединений 49, 50 и 51



Промежуточное соединение 49 (2R),цис,(A)
 Промежуточное соединение 50 (2R),цис,(B)
 Промежуточное соединение 51, смесь изомеров

Каплями добавляли BuLi 1,6 М в гексане (9,1 ммоль) в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (9,1 ммоль) в THF (20 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор 6-бром-3-[(3-хлорфенил)метил]-2-метокси-хинолина (8,27 ммоль) в THF (30 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли раствор (2R)-4-оксо-2-(фенилметил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложного 1,1-диметилэтилового эфира (8,27 ммоль) в THF (25 мл) при -78°C, затем перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc при -50°C. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Merck 200 г, SiO₂ 15-40 мкм, элюент: Cyclo/EtOAc: 85/15). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (3,15 г, 59%) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (SiO₂ 15-40 мкм, элюент: DCM 100). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая соответственно 1,1 г (20%) промежуточного соединения 49, 0,5 г (9%) промежуточного соединения 51 (смесь изомеров) и 1,0 г (19%) промежуточного соединения 50.

Пример A13. Получение промежуточных соединений 52, 53, 54 и 55



Промежуточное соединение 52 (2R), транс, (B)-3

Промежуточное соединение 53 (2R), транс, (A)-1

Промежуточное соединение 54 (2R), цис, (A)-2

Промежуточное соединение 55 (2R), цис, (B)-4

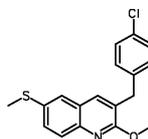
Медленно добавляли BuLi 1,6 М в гексане (7,07 мл, 11,31 ммоль) при -20°C в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (1,59 мл, 11,31 ммоль) в THF (16 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, а затем охлаждали при -70°C. Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 2 (3 г, 9,43 ммоль) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор (2R)-4-оксо-2-(фенилметил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложного 1,1-диметилэтилового эфира (3,27 г, 11,31 ммоль) в THF (33 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (6,21 г) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией на SiOH с зернами неправильной формы (20-45 мкм, 450 г MATREX); подвижной фазой (цикло 90%, EtOAc 10%). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая соответственно 1300 мг фракции F1 и 1300 мг фракции F2.

F1 очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak IC 5 мкм 250×20 мм); подвижной фазой (iPrA 0,3%; CO₂ 60%, iPrOH 40%). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 150 мг промежуточного соединения 53 и 1020 мг промежуточного соединения 54.

F2 очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (iPrA 0,3%; CO₂ 70%, iPrOH 30%), получая 120 мг промежуточного соединения 52 и 800 мг промежуточного соединения 55.

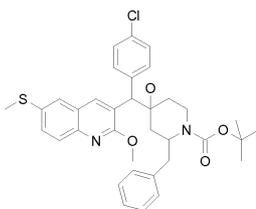
Пример A14.

а) Получение промежуточного соединения 56



Каплями добавляли BuLi 1,6 М в гексане (66,2 ммоль, 41,3 мл) в N₂ к раствору 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метокси-хинолина (55,1 ммоль; 20 г) в THF (135 мл) при -70°C, затем смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Добавляли раствор метилдисульфида (137,8 ммоль; 12,4 мл) в THF (15 мл) при -78°C, затем обеспечивали достижение смеси комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. К смеси добавляли воду и EtOAc. Органический слой экстрагировали, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄ и растворитель выпаривали. Остаток кристаллизовали при отстаивании и помещали в DIPE, отфильтровывали и сушили (вакуум, 60°C), получая 11,23 г промежуточного соединения 56. Фильтрат выпаривали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 450 г, DCM/цикло 30/70). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 5,45 г промежуточного соединения 56.

б) Получение промежуточных соединений 57 и 58



Промежуточное соединение 57 (2R), цис, (B)-3

Промежуточное соединение 58 (2R), цис, (A)-1

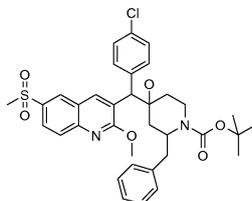
Дважды осуществляли следующие реакции.

BuLi 1,6 M в гексане (23 мл, 8,37 ммоль) медленно добавляли при -20°C в потоке N_2 к раствору диизопропиламина (1,17 мл, 8,37 ммоль) в THF (12 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждали при -70°C . Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 56 (2,3 г, 6,97 ммоль) в THF (23 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор (2R)-4-оксо-2-(фенилметил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложного 1,1-диметилэтилового эфира (3,03 г, 10,46 ммоль) в THF (30 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали.

Остаток очищали хроматографией с нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы (20-45 мкм, 450 г MATREX); подвижной фазой (90% цикло, 10% EtOAc), получая соответственно фракцию F1, содержащую 0,73 г промежуточного соединения 58, фракцию F2, содержащую смесь изомеров, и фракцию F3, содержащую исходный материал (2R)-4-оксо-2-(фенилметил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложный 1,1-диметилэтиловый эфир.

Фракцию F2 очищали хиральной SFC на Chiralpak AD-H (5 мкм 250×20 мм); подвижной фазой (0,3% IPA, 65% CO_2 , 35% EtOH), получая соответственно фракцию F2/1, содержащую 280 мг (2R), транс, (A)-2 изомера, фракцию F2/2, содержащую 980 мг (11,4%) промежуточного соединения 57, и фракцию F2/3, содержащую 370 мг (2R), транс, (B)-4 изомера.

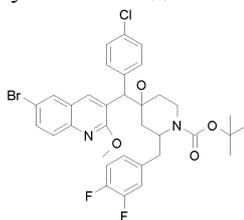
с) Получение промежуточного соединения 59



(2R), цис, (B)

Смесь промежуточного соединения 57 (0,98 г, 1,58 ммоль) и 3-хлорпероксибензойной кислоты (1,17 г, 4,75 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 1,02 г (99,0%) промежуточного соединения 59.

Пример A15. Получение промежуточных соединений 60, 61 и 62



Промежуточное соединение 60 (2R), цис, (B)

Промежуточное соединение 61 (2R), цис, (A)

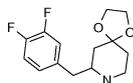
Промежуточное соединение 62 (2R), транс, (A)

Медленно добавляли BuLi 1,6 M в гексане (5,17 мл, 8,27 ммоль) при -20°C в потоке N_2 к раствору диизопропиламина (1,16 мл, 8,27 ммоль) в THF (12 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждали до -70°C . Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 66 (2,5 г, 6,89 ммоль) в THF (25 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метокси-хинолина (2,47 г, 7,58 ммоль) в THF (25 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (4,15 г) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (15-40 мкм, 450 г), Суclo/EtOAc, 80/20. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая соответственно 1,18 г фракции F1 и 1,04 г промежуточного соединения 62.

F1 очищали с помощью SFC (элюент: MeOH/CO₂/iPA, 30/70/0,3, Chiralpak AD-H). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая соответственно 100 мг промежуточного соединения 61 и 730 мг промежуточного соединения 60.

Пример A16.

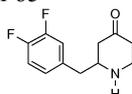
а) Получение промежуточных соединений 63 и 64



Промежуточное соединение 63 (R)
Промежуточное соединение 64 (S)

Смесь 7-[(3,4-дифторфенил)метил]-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (0,657 моль) в MeOH (200 мл) концентрировали при 60°C и полученный в результате остаток (177 г) разделяли на энантиомеры хиральным разделением (Chiralpak AD, элюент: гептан/EtOH 30/70). Две фракции продукта собирали и растворители выпаривали, получая соответственно 80,0 г (90%) промежуточного соединения 63 (R) и 84 г (95%) промежуточного соединения 64 (S).

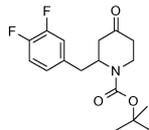
б) Получение промежуточного соединения 65



(R)

Промежуточное соединение 63 (11 ммоль) в HCl 6 н (30 мл) перемешивали при 75°C в течение ночи. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре и выливали в стеклянную емкость. Раствор подкисляли NaOH (30%) (порциями). Смесь экстрагировали с помощью DCM, сушили с MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 3,6 г (96%) промежуточного соединения 65.

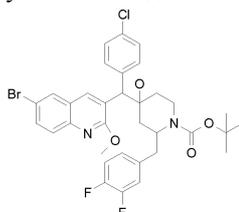
с) Получение промежуточного соединения 66



(R)

К раствору промежуточного соединения 65 (3,7 г, 16,43 ммоль) в THF (164 мл) добавляли триэтиламин (2,29 мл, 16,43 ммоль), затем ди-трет-бутилкарбонат (3,59 г, 16,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду и EtOAc. органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 5,3 г (99,2%) промежуточного соединения 66.

Пример A17. Получение промежуточных соединений 67 и 68



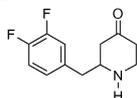
Промежуточное соединение 67 (2S), цис, (A)

Промежуточное соединение 68 (2S), цис, (B)

Медленно добавляли BuLi 1,6 М в гексане (5,17 мл, 8,27 ммоль) при -20°C в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (1,16 мл, 8,27 ммоль) в THF (12 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, а затем охлаждали при -70°C. Медленно добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (2,5 г, 6,89 ммоль) в THF (25 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 70 (S) (2,47 г, 7,58 ммоль) в THF (25 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (4,6 г) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: Cyclo/EtOAc, 95/5, 15-40 мкм, 450 г). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая соответственно 310 мг промежуточного соединения 67 и 720 мг промежуточного соединения 68.

Пример A18.

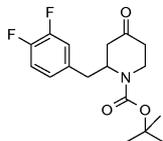
а) Получение промежуточного соединения 69



(S)

Промежуточное соединение 64 (11 ммоль) в HCl 6 н (30 мл) перемешивали при 75°C в течение ночи. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре и выливали в стеклянную емкость. Раствор подкисляли NaOH (30%) (порциями). Смесь экстрагировали с помощью DCM, сушили с MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении, получая 4,32 г (99%) промежуточного соединения 69.

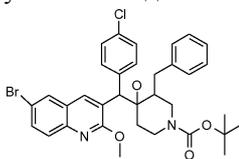
б) Получение промежуточного соединения 70



(S)

К раствору промежуточного соединения 69 (4,32 г, 19,18 ммоль) в THF (192 мл) добавляли триэтиламин (2,67 мл, 19,18 ммоль), затем ди-трет-бутилкарбонат (4,19 г, 19,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К смеси добавляли воду и EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, получая 6,1 г (97,8%) промежуточного соединения 70.

Пример A19. Получение промежуточных соединений 71 и 72



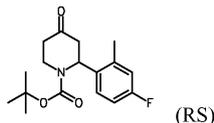
Промежуточное соединение 71 (3R*), (A)

Промежуточное соединение 72, смесь 3 изомеров

Каплями добавляли BuLi 1,6 М в гексане (0,829 ммоль) в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (0,829 ммоль) в THF (1 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, а затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (0,691 ммоль) в THF (2 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Добавляли раствор (3R)-4-оксо-3-(фенилметил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложного 1,1-диметилэтилового эфира (0,691 ммоль) в THF (2 мл) при -78°C, затем перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc при -78°C. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,45 г) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (Kromasil 10 мкм, элюент: Суclo/EtOAc: 90/10). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая соответственно 43 мг (9,5%) промежуточного соединения 71 и 80 мг (17,8%) промежуточного соединения 72 [смесь 3 изомеров].

Пример A20.

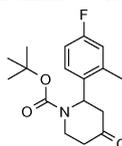
а) Получение промежуточного соединения 73



(RS)

2-(4-Фтор-2-метилфенил)-3,4-дигидро-4-оксо-1(2H)пиридинкарбоновой кислоты сложный 1,1-диметилэтиловый эфир (21 г, 68,774 ммоль) в EtOAc (400 мл) гидрогенизировали при давлении H₂ 1 бар с Pd 10% (3 г) в качестве катализатора. Катализатор фильтровали через прокладку целита, а затем промывали с EtOAc. Фильтрат выпаривали. Остаток (22,9 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 400 г, Суclo/EtOAc: 90/10-85/15). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая 17,4 г (82%) промежуточного соединения 73.

б) Получение промежуточных соединений 73 и 74 и 75

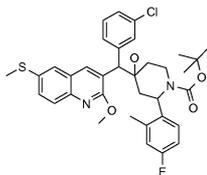


Промежуточное соединение 74 (R)

Промежуточное соединение 75 (S)

Промежуточное соединение 73 (84 г, 273,291 ммоль) очищали хроматографией на Chiralpak ADTM (20 мкм, 450 г) со скоростью потока 80 мл/мин. Подвижная фаза представляет собой гептен/изопропанол 98,5/1,5. Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 41 г промежуточного соединения 74 и 41,1 г промежуточного соединения 75.

с) Получение промежуточных соединений 76, 77, 78 и 79



Промежуточное соединение 76 (2S), транс, (A)

Промежуточное соединение 77 (2S), транс, (B)

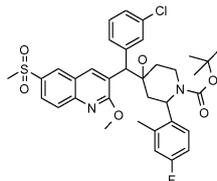
Промежуточное соединение 78 (2S), цис, (A)

Промежуточное соединение 79 (2S), цис, (B)

Медленно добавляли BuLi 1,6 М в гексане (13,6 мл, 21,7 ммоль) при -20°C в потоке N_2 к раствору диизопропиламина (3,05 мл, 21,7 ммоль) в THF (31 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, а затем охлаждали при -70°C . Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 81 (5,5 г, 16,67 ммоль) в THF (55 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 75 (6,15 г, 20,01 ммоль) в THF (61 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (15–40 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc: 80/20). Желаемые фракции собирали и выпаривали досуха, получая 2,15 г промежуточного соединения 76 и 1,73 г фракции F3.

Выполняли очистку фракции F3 с помощью SFC на колонке Chiralpak AD-H (5 мкм, 21×250 мм) со скоростью потока 50 мл/мин, при этом колонку держали при температуре 35°C и выходном давлении 100 бар. Подвижной фазой служила CO_2 85%, iPrOH 15% и iPA 0,3% (в метаноле) в изократическом режиме. Желаемые чистые фракции собирали и выпаривали досуха, получая соответственно 355 мг промежуточного соединения 78, 411 мг промежуточного соединения 77 и 250 мг промежуточного соединения 79.

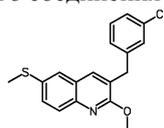
d) Получение промежуточного соединения 80



(2S), цис, (B)

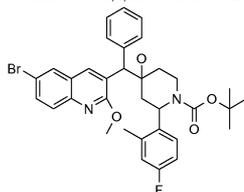
Раствор промежуточного соединения 79 (0,25 г, 0,39 ммоль) и 3-хлорпербензойной кислоты (0,29 г, 1,18 ммоль) в DCM (2,5 мл) перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 255 мг (97,1%) промежуточного соединения 80.

Пример A21. Получение промежуточного соединения 81



Каплями добавляли BuLi 1,6 М в гексане (20,7 мл, 33,09 ммоль) к раствору 6-бром-3-[(3-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (10 г, 27,57 ммоль) в THF (100 мл) при -70°C в потоке N_2 и смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Затем медленно добавляли раствор метилдисульфида (6,21 мл, 68,94 ммоль) в THF (30 мл) при -70°C , обеспечивали достижение смеси комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc при комнатной температуре. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из DIPE и осадок отфильтровывали, получая 6,4 г (70%) промежуточного соединения 81.

Пример A22. Получение промежуточных соединений 82, 83 и 84



Промежуточное соединение 82 (2R), транс, (A)

Промежуточное соединение 83 (2R), транс, (B)

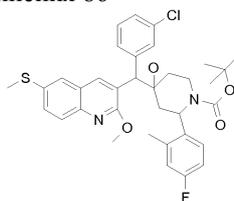
Промежуточное соединение 84 (2R), цис, (A)

Медленно добавляли BuLi 1,6 М в гексане (6,9 мл, 11,09 ммоль) при -20°C в потоке N_2 к раствору

диизопропиламина (1,6 мл, 11,1 ммоль) в THF (16 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, а затем охлаждали до -70°C . Медленно добавляли раствор 6-бром-2-метокси-3-(фенилметил)хинолина (2,8 г, 8,53 ммоль) в THF (28 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор (2R)-2-(4-фтор-2-метилфенил)-4-оксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложного 1,1-диметилэтилового эфира (3,15 г, 10,24 ммоль) в THF (31 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (6,39 г) очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая соответственно фракции F1 (2,64 г), F2 (0,125 г) и F3 (0,174 г). Выполняли очистку F1 с помощью SFC на колонке Chiralpak AD-HTM (5 мкм, 20×250 мм) со скоростью потока 50 мл/мин, при этом колонку держали при температуре 35°C и выходном давлении 100 бар. Подвижной фазой служила CO_2 75%, этанол 25% и iPA 0,3% (в метаноле) в изократическом режиме. Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая соответственно 1,393 г промежуточного соединения 82, 514 мг промежуточного соединения 83 и 192 мг промежуточного соединения 84.

Пример A23.

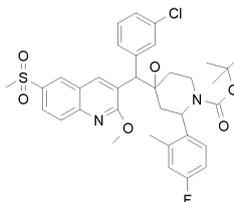
а) Получение промежуточного соединения 86



Смесь 4 изомеров

BuLi 1,6 M в гексане (13,6 мл, 21,7 ммоль) медленно добавляли при -20°C в потоке N_2 к раствору диизопропиламина (3,05 мл, 21 ммоль) в THF (31 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин и охлаждали до -70°C . Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 81 (5,5 г, 16,7 ммоль) в THF (55 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 74 (6,15 г, 20 ммоль) в THF (61 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (12 г) очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc 98/2). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 7,87 г (74%) промежуточного соединения 86.

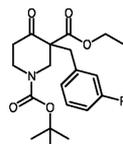
б) Получение промежуточного соединения 87



Раствор промежуточного соединения 86 (5,8 г, 9,1 ммоль) и 3-хлор-бензолкарбонпероксидную кислоту (6,73 г, 27,31 ммоль) в DCM (58 мл) перемешивали в течение ночи. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 6,07 г промежуточного соединения 87.

Пример A24.

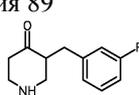
а) Получение промежуточного соединения 88



NaN 60% в масле (0,62 г, 15,48 ммоль) порциями добавляли к раствору 1,3-(4-оксопиперидин)дикарбоновой кислоты сложного 1-(1,1-диметилэтил)-3-этилового эфира (2 г, 7,37 ммоль), суспендированного в THF (20 мл), охлаждали при 0°C . Смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C , а затем обеспечивали нагревание до комнатной температуры и перемешивали еще 1 ч. Добавляли 3-фторбензилбромид (1,36 мл, 11,06 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду и EtOAc. Органический слой экстрагировали, промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток (2,78 г) очищали нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы (15-40 мкм, 300 г); подвижной фазой (85% гептан, 15% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 1 г

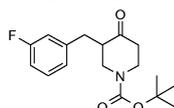
(35,7%) промежуточного соединения 88.

b) Получение промежуточного соединения 89



Раствор промежуточного соединения 88 (1 г, 2,64 ммоль) в HCl 6н (8 мл) и MeOH (1,5 мл) нагревали до температуры флегмы при перемешивании в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкисляли до pH 10 с помощью NaOH 6н (2,5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 раза). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, к остатку добавляли HCl 6н (8 мл) и MeOH (1,5 мл), полученную в результате смесь затем нагревали до температуры флегмы и перемешивали в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкисляли до pH 10 с помощью NaOH 6н (2,5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 раза). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая 260 мг (47,6%) промежуточного соединения 89.

c) Получение промежуточных соединений 90 и 91

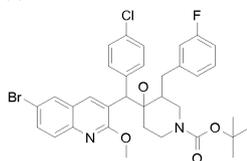


Промежуточное соединение 90 (3R*)

Промежуточное соединение 91 (3S*)

Раствор промежуточного соединения 89 (10,4 г, 42,7 ммоль), ди-трет-бутилбикарбоната (9,31 г, 42,7 ммоль) и триэтиламина (11,9 мл, 85,3 ммоль) в THF (100 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (13,1 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (20–45 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха. Остаток (12 г) очищали с помощью SFC на колонке Chiralpak AD-HTM (5 мкм 20×250 мм) со скоростью потока 50 мл/мин, колонку выдерживали при температуре 35°C и выходном давлении 100 бар. Подвижной фазой служил CO₂ 95%, метанол 5% и изопропиламин 0,3% (в метаноле) в изократическом режиме. Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 4,8 г (35,6%) промежуточного соединения 90 и 5,2 г (39,6%) промежуточного соединения 91.

d) Получение промежуточных соединений 92 и 93



Промежуточное соединение 92 (3R*),(B)-2

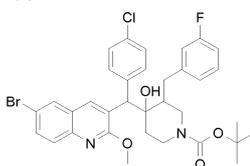
Промежуточное соединение 93 (3R*),(A)-1

BuLi 1,6 M в гексане (4,14 мл, 6,62 ммоль) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (0,93 мл, 6,62 ммоль) в THF (10 мл) при -20°C. Смесь перемешивали 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (2 г, 5,52 ммоль) в THF (20 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли раствор промежуточного соединения 90 (2 г, 6,62 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C, затем перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха.

Остаток (4,2 г) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (SiOH с зернами неправильной формы (20–45 мкм, 450 г, MATREX); подвижной фазой (DCM 80%/цикло 20%). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая соответственно 950 мг промежуточного соединения 93 и 1500 мг промежуточного соединения 92.

Пример A25.

a) Получение промежуточных соединений 94 и 95



Промежуточное соединение 94 (3S*),(A)-1

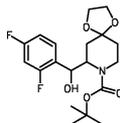
Промежуточное соединение 95 (3S*),(B)-2

BuLi 1,6 M в гексане (4,14 мл, 6,62 ммоль) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропи-

лампа (0,93 мл, 6,62 ммоль) в THF (10 мл) при -20°C . Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C , затем охлаждали до -78°C . Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксинолина (2 г, 5,52 ммоль) в THF (20 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор промежуточного соединения 91 (2 г, 6,62 ммоль) в THF (20 мл) добавляли при -78°C , затем перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Добавляли воду и EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (4,3 г) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией на SiOH с зернами неправильной формы (20–45 мкм, 450 г MATREX); подвижной фазой (DCM 80%/цикло 20%). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая соответственно 820 мг промежуточного соединения 94 и 1,6 г промежуточного соединения 95.

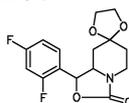
Пример A26.

а) Получение промежуточного соединения 96



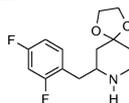
BuLi 1,3 M в Cyclo (70 мл, 91 ммоль) каплями добавляли к раствору 4,4-(этилендиокси)-1-третбутоксикарбонилпиперидина (17 г, 70 ммоль) и N, N, N',N'-тетраметилэтилендиамина (10,5 мл, 100 ммоль) в диэтиловом эфире (110 мл) при -70°C и смесь перемешивали при -70°C в потоке N_2 в течение 3 ч. Добавляли раствор 2,4-дифторбензальдегида (8,4 мл, 77 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл) с такой скоростью, что сохранялась температура -60°C . Смесь перемешивали в течение 3 ч при -70°C . Добавляли 10%-ный водный раствор NH_4Cl (130 мл), затем добавляли EtOAc и органический слой отделяли, сушили (MgSO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием Cyclo/EtOAc 70/30 в качестве элюента. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 9,3 г промежуточного соединения 96.

б) Получение промежуточного соединения 97



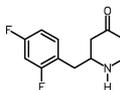
Смесь промежуточного соединения 96 (6,7 г, 17,4 ммоль) и третбутоксид калия (0,2 г, 1,74 ммоль) в iPrOH (20 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду и остаток экстрагировали с помощью DCM, декантировали, сушили над MgSO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием Cyclo/EtOAc 70/30 в качестве элюента. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 4,4 г (81,3%) промежуточного соединения 97.

в) Получение промежуточного соединения 98



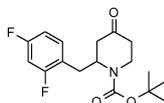
Раствор промежуточного соединения 97 (7,5 г, 24,1 ммоль) в MeOH (150 мл) гидрогенизировали (3 бар) при 50°C с Pd/C 10% (2 г) в качестве катализатора в течение 12 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле с использованием DCM/MeOH/ NH_4OH 97/3/0,1 в качестве элюента. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 1,5 г (23,1%) промежуточного соединения 98.

г) Получение промежуточного соединения 99



Промежуточное соединение 98 (4,2 г, 15,6 ммоль) в HCl 6 н (80 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали на лед, подкисляли и насыщали раствором K_2CO_3 . Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили (MgSO_4) и выпаривали досуха, получая 3,5 г (99,6%) промежуточного соединения 99.

е) Получение промежуточных соединений 100 и 101



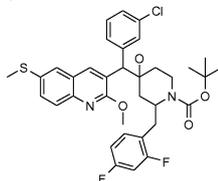
Промежуточное соединение 100 (R)*

Промежуточное соединение 101 (S)*

Раствор промежуточного соединения 99 (3,5 г, 15,5 ммоль), ди-трет-бутил бикарбоната (3,4 г, 15,5

ммоль) и триэтиламина (2,2 мл, 15,5 ммоль) в THF (50 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (iPA 0%; CO₂ 90%, MeOH 10%). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 2900 мг промежуточного соединения 100 и 2700 мг промежуточного соединения 101.

f) Получение промежуточного соединения 102 и 103

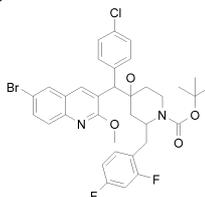


Промежуточное соединение 102 (2S*), цис.(A)-1

Промежуточное соединение 103 (2S*), цис.(B)-2

BuLi 1,6 M в гексане (6,1 ммоль; 3,85 мл) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (6,1 ммоль; 0,90 мл) в THF (15 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор промежуточного соединения 81 (5,12 ммоль, 1,7 г) в THF (30 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли раствор промежуточного соединения 101 (6,14 ммоль; 2 г) в THF (30 мл) при -78°C, затем перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc при -70°C. Органический слой отделяли, промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Cyclo/EtOAc: 90/10). Очищенную смесь собирали и выпаривали досуха. Остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiracel OD-H, 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (iPA 0%; CO₂ 70%, MeOH 30%), получая соответственно 95 мг фракции F1, содержащей (2S*), транс, (A)-3 и (2S*), транс, (B)-4 изомеры, фракции F2, содержащей 500 мг промежуточного соединения 102, и фракции F3, содержащей 730 мг промежуточного соединения 103.

Пример A27. Получение промежуточных соединений 104, 105, 106 и 107



Промежуточное соединение 104 (2R), транс.(A)1

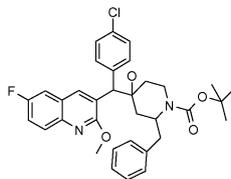
Промежуточное соединение 105 (2R*), транс.(B)-2

Промежуточное соединение 106 (2R*), цис.(A)-3

Промежуточное соединение 107 (2R*), цис.(B)-4

BuLi 1,6 M в гексане (6,1 ммоль; 3,85 мл) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (6,1 ммоль; 0,90 мл) в THF (15 мл) при -20°C. Смесь перемешивали 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (5,12 ммоль, 1,86 г) в THF (30 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор промежуточного соединения 100 (6,14 ммоль, 2 г) в THF (30 мл) добавляли при -78°C, затем перемешивали в течение 1 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc -70°C. Органический слой отделяли, промывали водой и соевым раствором, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (Cyclo/EtOAc 90/10). Очищенную смесь собирали и выпаривали досуха. Остаток (1,7 г) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (iPA 0%; CO₂ 70%, EtOH 15%, iPrOH 15%), получая 38 мг промежуточного соединения 104, 18 мг промежуточного соединения 105, 670 мг промежуточного соединения 106 и 460 мг промежуточного соединения 107.

Пример A28. Получение промежуточного соединения 108



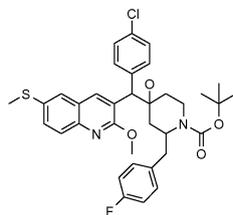
Смесь R изомеров

BuLi 1,6 M в гексане (3,76 мл, 6 ммоль) медленно добавляли при -20°C в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (0,84 мл, 6 ммоль) в THF (9 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, а затем охлаждали при -70°C. Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 37 (1,5 г, 4,9

ммоль) в THF (15 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1,5 ч. Медленно добавляли раствор (2R)-4-оксо-2-(фенилметил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложного 1,1-диметилэтилового эфира (1,85 г, 6 ммоль) в THF (19 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, Cyclo/EtOAc, 90/10). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 1,3 г промежуточного соединения 108.

Пример A29.

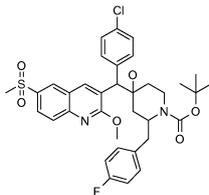
а) Получение промежуточного соединения 109



Смесь изомеров

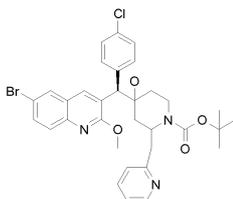
BuLi 1,6 M в гексане (7,28 ммоль; 4,6 мл) каплями добавляли в потоке N_2 к раствору диизопропиламина (7,28 ммоль; 1,02 мл) в THF (10 мл) при -20°C . Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C , затем охлаждали до -78°C . Добавляли раствор промежуточного соединения 56 (2,6 ммоль, 2 г) в THF (20 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли раствор промежуточного соединения 117 (7,28 ммоль, 2,24 г) в THF (20 мл) при -78°C , затем перемешивали в течение 1 ч при -78°C . Добавляли воду и EtOAc при -70°C . Органический слой отделяли, промывали водой и солевым раствором, сушили (MgSO_4) и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, Cyclo/EtOAc 80/20). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая 2,3 г промежуточного соединения 109.

б) Получение промежуточного соединения 110



Смесь промежуточного соединения 109 (2,3 г, 3,609 ммоль) и 3-хлор-бензолкарбопероксидной кислоты (1,87 г, 10,9 ммоль) в DCM (100 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха с получением 2,6 г промежуточного соединения 110.

Пример A30. Получение промежуточных соединений 111 и 112



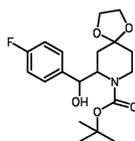
Промежуточное соединение 111 (2R*), цис,(A)-1

Промежуточное соединение 112 (2R*), цис,(B)-2

BuLi 1,6 M в гексане (1,37 мл, 2,19 ммоль) каплями добавляли в потоке N_2 к раствору диизопропиламина (0,31 мл, 2,19 ммоль) в THF (3 мл) при -20°C . Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C , затем охлаждали до -78°C . Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метоксихинолина (0,79 г, 2,19 ммоль) в THF (8 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 40 мин. Раствор промежуточного соединения 123 (0,53 г, 1,83 ммоль) в THF (5 мл) добавляли при -78°C , затем перемешивали в течение 40 мин при -78°C . Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (1,3 г) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (SiOH с зернами неправильной формы 15-40 мкм, 300 г MERCK); подвижной фазой (циклом 80% EtOAc 20%). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая соответственно 0,29 г промежуточного соединения 111 и 0,35 г промежуточного соединения 112.

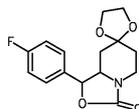
Пример A31.

а) Получение промежуточного соединения 113



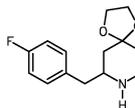
BuLi 1,3 M в Cyсlo (70 мл, 91 ммоль) каплями добавляли в N₂ к раствору 4,4-(этилендиокси)-1-трет-бутоксикарбонилпиперидина (17 г, 70 ммоль) и N, N, N',N'-тетраметилэтилендиамина (10,5 мл, 70 ммоль) в диэтиловом эфире (110 мл) при -70°C. Смесь перемешивали при -70°C в течение 3 ч. Добавляли раствор 4-фторбензальдегида (7,4 мл, 77 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл) с такой скоростью, что сохранялась температура ниже -60°C, а затем смесь перемешивали в течение 3 ч при -70°C. Добавляли 10%-ный водный раствор NH₄Cl (130 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок отфильтровывали и сушили (60°C, вакуум). Остаток очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм, 450 г MATREX); подвижной фазой (цикло 60%, EtOAc 40%). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 11 г промежуточного соединения 113.

b) Получение промежуточного соединения 114



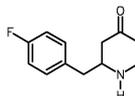
Смесь промежуточного соединения 113 (12,9 г, 35,11 ммоль) и третбутоксидка калия (0,394 г, 3,511 ммоль) в iPrOH (80 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученную в результате суспензию охлаждали до 0°C, перемешивали в течение 30 мин и отфильтровывали. Осадок промывали холодным iPrOH (20 мл) и сушили (50°C, вакуум). Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем SiO₂ (15-40 мкм, 450 г) Cyсlo/EtOAc 60/40. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 2 г промежуточного соединения 114.

c) Получение промежуточного соединения 115



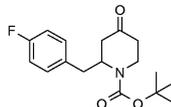
Раствор промежуточного соединения 114 (8,5 г, 37,17 ммоль) в MeOH (120 мл) гидрогенизировали (3 бар) при 50°C с сухим Pd/C 10% (3 г) в качестве катализатора в течение 4 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали, получая 7,1 г (97,5%) промежуточного соединения 115.

d) Получение промежуточного соединения 116



Промежуточное соединение 115 (18,3 ммоль) в HCl 6 н (50 мл) перемешивали с обратным холодильником в течение 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, выливали на лед и подкисляли 10%-ным водным раствором K₂CO₃. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха, получая 9,4 г (82,6%) промежуточного соединения 116.

e) Получение промежуточного соединения 117 и 118



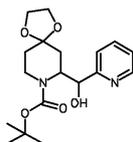
Промежуточное соединение 117 (2R*)

Промежуточное соединение 118 (2S*)

Раствор промежуточного соединения 116 (7,5 г, 36,19 ммоль), ди-трет-бутилбикарбоната (7,9 г, 36,19 ммоль) и триэтиламина (5,03 мл, 36,19 ммоль) в THF (85 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (14,7 г) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией на SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм, 1000 г MATREX; подвижной фазой (цикло 70%, EtOAc 30%). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (12,4 г) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (iPA 0%; CO₂ 90%, MeOH 10%). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 5,2 г (37,3%) промежуточного соединения 117 и 5,4 г (38,7%) промежуточного соединения 118.

Пример A32.

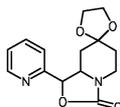
a) Получение промежуточного соединения 119



BuLi 1,6 M в гексане (8,29 мл, 13,3 ммоль) каплями добавляли к раствору 2-бромпиридина (1,26 мл, 13,3 ммоль) в диэтиловом эфире (15 мл) при -78°C в потоке N_2 , затем смесь перемешивали 45 мин при -78°C . Каплями добавляли раствор 7-формил-1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоновой кислоты сложный 1,1-диметилаэтиловый эфир (3 г, 11,1 ммоль) в диэтиловом эфире (30 мл), затем смесь перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой затем соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха.

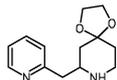
Остаток очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 200 г), DCM/MeOH/ NH_4OH : 97/3/0,1. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая 1,4 г промежуточного соединения 119.

b) Получение промежуточного соединения 120



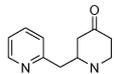
Смесь промежуточного соединения 119 (1,1 г, 3,14 ммоль) и третбутоксид калия (0,035 г, 0,314 ммоль) в iPrOH (4 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 0,74 г (85,3%) промежуточного соединения 120.

c) Получение промежуточного соединения 121



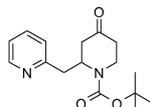
Раствор промежуточного соединения 120 (0,74 г, 2,68 ммоль) в MeOH (10 мл) гидрогенизировали (3 бар) при 50°C с сухим Pd/C 10% (0,1 г) в качестве катализатора в течение 2 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали, получая 0,52 г (82,9%) промежуточного соединения 121.

d) Получение промежуточного соединения 122



Промежуточное соединение 121 (1,15 г, 4,91 ммоль) в HCl 6n (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в NaOH 3 n и экстрагировали с помощью DCM (три раза). Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 0,6 г (67,1%) промежуточного соединения 122.

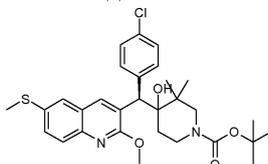
e) Получение промежуточных соединений 123 и 124



Раствор промежуточного соединения 122 (0,6 г, 3,15 ммоль), ди-трет-бутилбикарбоната (0,69 г, 3,15 ммоль) и триэтиламина (0,44 мл, 3,15 ммоль) в THF (10 мл) выдерживали в течение ночи при комнатной температуре, затем смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха.

Остаток очищали хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 30 г), DCM/MeOH/ NH_4OH : 97/3/0,1. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,45 г) объединяли с фракцией, полученной подобным путем, а затем очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (CO_2 90%, MeOH 10%). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 533 мг промежуточного соединения 123 и 506 мг промежуточного соединения 124.

Пример A33. Получение промежуточных соединений 125 и 126

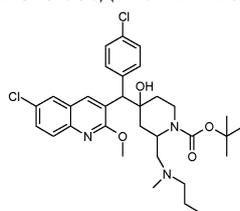


Промежуточное соединение 125 (A)

Промежуточное соединение 126 (B)

BuLi 1,6 M в гексане (3,41 мл, 5,46 ммоль) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (0,767 мл, 5,46 ммоль) в THF (8 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор промежуточного соединения 56 (1,5 г, 4,55 ммоль) в THF (15 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли раствор 3,3-диметил-4-оксо-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложный 1,1-диметилэтиловый эфир (1,24 г, 5,46 ммоль) в THF (12 мл) при -78°C, затем перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (2,8 г) очищали нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г, Merck, подвижной фазой (85% цикло, 15% EtOAc). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (2 г) очищали хиральной SFC на Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (iPA 0,3%, 70% CO₂, 30% EtOH). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 0,58 г (22,9%) промежуточного соединения 125 и 0,87 г (34,3%) промежуточного соединения 126.

Пример A34. Получение промежуточного соединения 127

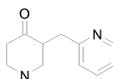


Смесь (2R*), цис-изомеров

Раствор промежуточного соединения 26 (0,917 ммоль), триацетоксиборгидрида натрия (1,833 ммоль) и N-метилпропиламина (1,833 ммоль) в THF (10 мл) и уксусной кислоты (2,75 ммоль) перемешивали в течение 4 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор K₂CO₃ и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 0,49 г (88,7%) промежуточного соединения 127.

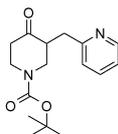
Пример A35.

а) Получение промежуточного соединения 128



Раствор 4-оксо-3-(2-пиридинилметил)-1,3-пиперидиндикарбоновой кислоты, сложного 1-(1,1-диметилэтил)-3-этилового эфира (13 г, 35,869 ммоль) в HCl 6 н (88 мл) и MeOH (15 мл) нагревали до температуры флегмы при перемешивании в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь подкисляли до pH 10 с помощью NaOH 6 н (2,5 мл) и экстрагировали с помощью DCM (3 раза). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая 4,52 г промежуточного соединения 128.

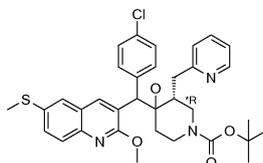
б) Получение промежуточных соединений 129 и 130



Промежуточное соединение 129 R*
Промежуточное соединение 130 S*

Триэтиламин (6,61 мл, 47,52 ммоль), а затем ди-трет-бутилбикарбонат (5,2 г, 23,8 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 128 (4,52 г, 23,76 ммоль) в THF (60 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Раствор выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (6,8 г) очищали нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы (15-40 мкм, 300 г, Merck); подвижной фазой (90% CO₂, 10% (MeOH 50% iPrOH 50%)). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток очищали хиральной SFC на Chiralpak AD; подвижной фазой (90% CO₂, 5% MeOH, 5% iPrOH, 0,3% iPa). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 2,2 г (31,89%) промежуточного соединения 129 и 2 г (29,0%) промежуточного соединения 130.

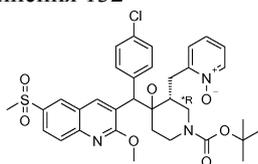
с) Получение промежуточного соединения 131



2 изомера 60/40

BuLi 1,6 M в гексане (1,94 мл, 3,1 ммоль) медленно добавляли при -20°C в потоке N_2 к раствору диизопропиламина (0,43 мл, 3,1 ммоль) в THF (4,5 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждали до -70°C . Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 56 (0,85 г, 2,58 ммоль) в THF (9 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 90 мин. Медленно добавляли раствор промежуточного соединения 129 (0,9 г, 3,11 ммоль) в THF (9 мл). Данную смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч, гидролизовали при -30°C с помощью ледяной воды и экстрагировали, используя EtOAc. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (30 г, 15-40 μ , Sylo/EtOAc 85/15). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 0,9 г (56,1%) промежуточного соединения 131.

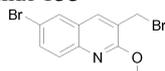
d) Получение промежуточного соединения 132



Смесь промежуточного соединения 131 (0,9 г, 1,45 ммоль) и хлорпероксибензойной кислоты (1,07 г, 4,35 ммоль) в DCM (20 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 805 мг (83%) промежуточного соединения 132.

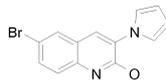
Пример А36.

a) Получение промежуточного соединения 133



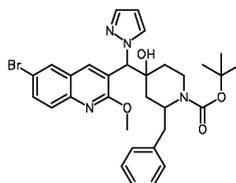
6-Бром-2-метокси-3-метил-хинолин (7,9 г, 31,34 ммоль), N-бромсукцинимид (5,58 г; 31,34 ммоль) и бензоилпероксид (0,76 г, 3,13 ммоль) добавляли в 1,2-дихлорэтан (79 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи, выливали в воду, подкисляли 10%-ным водным раствором K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении досуха. Остаток (10,08 г) очищали нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы (20-45 мкм, 450 г, Matrex); подвижной фазой, градиент от 90% гептана, 10% EtOAc до 85% гептана, 15% EtOAc. Очищенные фракции собирали и концентрировали, получая 5,90 г промежуточного соединения 133.

b) Получение промежуточного соединения 134



Раствор промежуточного соединения 133 (1,49 г, 0,0045 моль), пиразола (0,34 г, 0,005 моль), K_2CO_3 (0,68 г, 0,005 моль) в ацетонитриле перемешивали и нагревали с обратным холодильником в течение ночи. Раствор охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Добавляли DCM и органический слой экстрагировали, сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (гептан/EtOAc 80/20). Чистые фракции собирали и выпаривали с получением 1,2 г (82%) промежуточного соединения 134.

c) Получение промежуточного соединения 135



BuLi 1,6M в гексане (1,9 мл, 3,1 ммоль) каплями добавляли в диизопропиламин (0,43 мл, 3,1 ммоль) в THF (3 мл), перемешивали в N_2 при -20°C . Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C , затем охлаждали до -78°C . Каплями добавляли промежуточное соединение 134 (0,82 г, 2,6 ммоль) в THF (8 мл) и полученный в результате красный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли (2R)-4-оксо-2-(фенилметил)-1-пиперидинкарбоновой кислоты сложный 1,1-диметилэтиловый эфир (0,89 г, 3,1 ммоль) в THF (8 мл) и смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли воду. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (1,83 г) очищали нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы (15-40 мкм, 300 г, MERCK); подвижной фазой 90% цикло, 10% EtOAc. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (0,486 г) очищали хиральной SFC на Chiralpak AD-H (5 мкм, 250x20 мм); подвижной фазой, градиент

от 0,3% iPa, 75% CO₂, 25% MeOH до 0,3% iPa, 75% CO₂, 25% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 20,18 г промежуточного соединения 135.

В. Получение конечных соединений.

Пример В1. Получение соединений 1, 2, 3 и 4



Соединение 1 (2R),цис-1
Соединение 2 (2R),транс-2
Соединение 3 (2R),транс-3
Соединение 4 (2R),цис-4

Трифторуксусную кислоту (12 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 3 (3,8 г, 6,07 ммоль) в DCM (38 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и подкисляли 10%-ным водным раствором карбоната калия. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток (3,6 г) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Cartridge, 15-40 мкм, 90 г); подвижной фазой (NH₄OH 0,3%; DCM 95%, MeOH 5%), получая соответственно 160 мг фракции F1 и 2,7 г фракции F2.

Фракцию F2 очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (iPA 0,3%; CO₂ 60%, MeOH 40%), получая соответственно 2,15 г фракции F2/1 и 150 мг соединения 1.

Фракцию F2/1 очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (iPA 0,3%; CO₂ 75%, MeOH 12,5%, iPrOH 12,5%), получая соответственно 1,2 г соединения 2, температура плавления 126°C, 620 мг соединения 3, температура плавления 146°C, и 135 мг соединения 4.

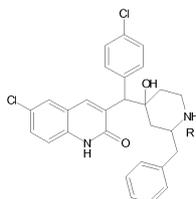
Соединение 1: оптическое вращение -153,8° (589 нм, с 0,342% мас./об., DMF, 20°C).

Соединение 2: оптическое вращение +76,76° (589 нм, с 0,37% мас./об., DMF, 20°C).

Соединение 3: оптическое вращение -182,79° (589 нм, с 0,3835% мас./об. DMF, 20°C).

Соединение 4: оптическое вращение +140,04° (589 нм, с 0,2835% мас./об., DMF, 20°C).

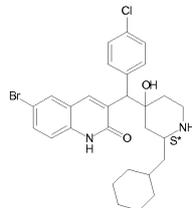
Пример В2. Получение соединения 5



(2R),транс-3
.0,94 HCl

Раствор соединения 37 (0,052 г, 0,102 ммоль) и хлористоводородной кислоты (3 N, 0,6 мл) в THF (0,6 мл) перемешивали в течение ночи при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме при 60°C, получая 41 мг соединения 5, температура плавления >250°C.

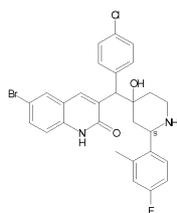
Пример В3. Получение соединения 6



(2S*), (A)
.0,97 HCl

Смесь промежуточного соединения 8 (0,45 г, 0,684 ммоль) в хлористоводородной кислоте (5 мл) и THF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали и сушили (вакуум, 60°C), получая 0,165 г соединения 6, температура плавления >250°C.

Пример В4. Получение соединения 7



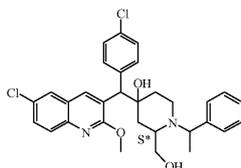
(2S), cis-2

.HCl

Смесь промежуточного соединения 10 (0,0002 моль) и трифторуксусной кислоты (0,004 моль) в DCM (1,6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, выливали в 10%-ный водный раствор карбоната калия и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой промывали водой, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и растворитель выпаривали досуха. К осадку порциями добавляли 0,037 г фумаровой кислоты (в 2-пропаноне). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 2-пропанолом и сушили при 60°C в вакууме. Остаток (0,073 г) растворяли в DCM. Смесь подкисляли 10%-ным водным раствором карбоната калия и растворяли в диэтиловом эфире. Каплями добавляли HCl 5н (в 2-пропаноне). Смесь отфильтровывали и сушили в вакууме. Остаток растворяли в THF (1 мл) и добавляли HCl 3н (1 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение ночи и охлаждали до комнатной температуры. Добавляли лед и воду. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Осадок отфильтровывали и сушили при 60°C в вакууме, получая 0,02 г (20%) соединения 7, оптическое вращение: +78,57° (589 нм, с 0,224% мас./об., DMF, 20°C).

Пример B5.

а) Получение соединений 8 и 9

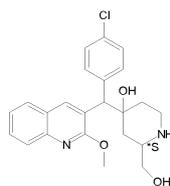


Соединение 8 (1'S, 2S*), cis-2

Соединение 9 (1'S, 2S*), cis-1

Раствор промежуточного соединения 16 (0,52 г, 0,781 ммоль) и тетрабутиламмония фторида 1 М в THF (0,781 мл, 0,781 ммоль) в THF (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,52 г) очищали хиральной SFC (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (градиент от 0,3% IPA, 60% CO₂, 40% EtOH до 0,3% IPA, 60% CO₂, 40% EtOH). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 134 мг соединения 8 и 193 мг F1. F1 кристаллизовали из MeOH, получая 135 мг (31,3%) соединения 9, температура плавления 182°C.

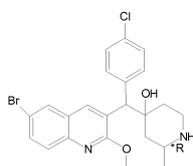
б) Получение соединения 10



(2S*), cis-2

Смесь соединения 8 (0,243 ммоль) в MeOH (5 мл) и EtOAc (5 мл) гидрогенизировали (Palm) при комнатной температуре с Pd/C (25 мг) в качестве катализатора в течение 1,30 ч, затем 2 ч и в течение ночи. Катализатор фильтровали через тонкую подушку из целита, целит промывали с помощью EtOAc, фильтрат промывали 10%-ным водным раствором карбоната калия, затем соевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и выпаривали досуха. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой на Nucleodur-Sphinx RP 5 мкм 21×150 мм; подвижной фазой (градиент от 30% NH₄HCO₃ 0,5%, 70% MeOH до 0% NH₄HCO₃ 0,5%, 100% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 27 мг соединения 10.

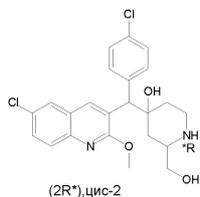
Пример B6. Получение соединения 11



(2R*), cis-2

Трибромид бора (3,77 мл, 3,77 ммоль) каплями добавляли к раствору промежуточного соединения 19 (0,46 г, 0,754 ммоль) в DCM (10 мл) при 5°C, реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и обеспечивали достижение приблизительно 15°C. Реакционную смесь выливали в 10%-ный водный раствор карбоната калия и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонке с SiOH (3,5 мкм, 30×150 мм; от DCM/MeOH/NH₄OH 98/2/0,2 до DCM/MeOH/NH₄OH 90/10/1). Очищенные фракции собирали и выпаривали до сухого состояния. Остаток (0,11 г) кристаллизовали из DIPE, получая 0,054 г соединения 11, температура плавления 143°C, оптическое вращение +189,15° (589 нм, с 0,3225% мас./об., DMF, 20°C).

Пример В7. Получение соединения 12



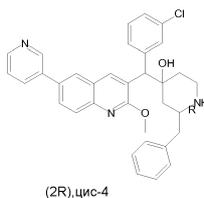
Раствор промежуточного соединения 27 (0,7 ммоль) в HCl/iPrOH 5-6M (4 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Гелеобразный остаток помещали в EtOAc и 10%-ный водный раствор карбоната калия. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из DIPE, получая 137 мг соединения 12, температура плавления 135°C, оптическое вращение -134,65° (589 нм, с 0,303% мас./об., DMF, 20°C).

Пример В8. Получение соединений 13 и 14



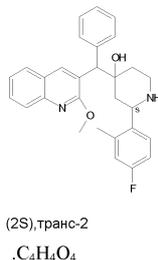
Раствор промежуточного соединения 35 (1,02 г, 1,571 ммоль) и тетрабутиламмония фторида 1 M в THF (1,57 мл, 1,57 ммоль) в THF (20 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,9 г) очищали хиральной SFC (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм); подвижной фазой (0,3% iPA, 70% CO₂, 30% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая соответственно 0,245 г соединения 13, оптическое вращение +99,45° (589 нм, с 0,2735% мас./об., DMF, 20°C), и 0,4 г соединение 14, температура плавления 162°C, оптическое вращение -87,9° (589 нм, с 0,281% мас./об., DMF, 20°C).

Пример В9. Получение соединения 15



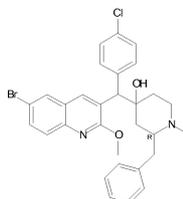
Смесь соединения 34 (0,362 ммоль), пиридин-3-бороновой кислоты сложного 1,3-пропандиолового циклического эфира (0,544 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,0362 ммоль) и карбоната калия 2M (0,725 ммоль) в DME перемешивали в N₂ при 90°C в течение 2 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Неочищенный продукт кристаллизовали из MeOH, получая 0,075 г соединения 15, температура плавления 220°C.

Пример В10. Получение соединения 16



Раствор соединения 248 (0,15 г, 0,28 ммоль), аммония формиата (0,088 г, 1,401 ммоль) и Pd/C (0,15 г, 1,41 ммоль) в MeOH (3 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем раствор фильтровали через целит и промывали с помощью DCM. Фильтрат промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Фумаровую кислоту (0,056 г, 0,48 ммоль) порциями добавляли к раствору чистого продукта (0,110 г, 0,24 ммоль) в ацетоне (4 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 60°C, получая 0,085 г соединения 16, температура плавления 166-168°C.

Пример В11. Получение соединений 17 и 18



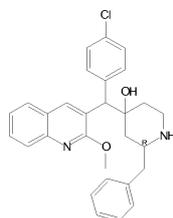
(2R), цис-1

Соединение 18. 1.97 С₄Н₄О₄

Соединение 17. Основание

Промежуточное соединение 41 лишали защитной группы способом, аналогичным таковому в примере В1. Лишенное защитной группы соединение (0,0009 моль) смешивали с формальдегидом (0,0038 моль) в DCM (9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,0023 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток (0,416 г) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: DCM/MeOH 97/3; 15-40 мкм). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая соединение 17 (0,1 г), которое превращали в соль (E)-2-бутендиовой кислоты. Осадок фильтровали, промывали с помощью DIPE и сушили в вакууме, получая 0,078 г соединения 18.

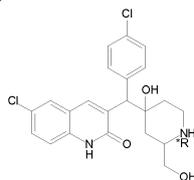
Пример В12. Получение соединения 19



(2R), цис-1

Промежуточное соединение 41 лишали защитной группы способом, аналогичным таковому в примере В1. BuLi (0,0025 моль) каплями добавляли при -78°C к раствору лишнего защитной группы соединения (0,0007 моль) в диэтиловом эфире (4 мл). Раствор перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток (0,357 г) очищали хроматографией с обращенной фазой на силикагеле (элюент: DCM/MeOH/NH₄HCO₃; 0,5% от 80/20 до 100/0; Sunfig 5 мкм). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на Kromasil, 10 мкм (элюент: DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0,1). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 0,046 г соединения 19.

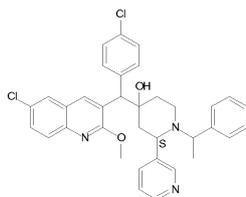
Пример В13. Получение соединения 20



(2R*), цис-1

Раствор промежуточного соединения 28 (0,387 ммоль) в HCl/iPrOH (2 мл) перемешивали при 0°C в течение 2 ч и затем выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира. Остаток помещали в EtOAc и 10%-ный водный раствор карбоната калия, органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из диэтилового эфира, получая 6 мг соединения 20, температура плавления 232°C.

Пример В14. Получение соединений 21, 22, 23 и 24



Соединение 21 (2S), транс-1

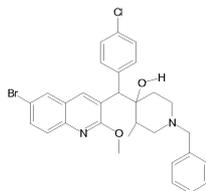
Соединение 22 (2S), транс-2

Соединение 23 (2S), цис-3

Соединение 24 (2S), цис-4

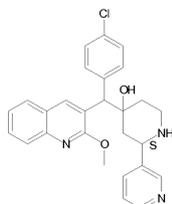
BuLi 1,6 M в гексане (1,93 мл, 3,09 ммоль) каплями добавляли в потоке N₂ к раствору диизопропиламина (0,434 мл, 3,091 ммоль) в THF (4 мл) при -20°C. Смесь перемешивали в течение 20 мин при -20°C, затем охлаждали до -78°C. Добавляли раствор промежуточного соединения 2 (0,757 г, 2,38 ммоль) в THF (4 мл), затем перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Раствор промежуточного соединения 40 (0,8 г, 2,85 ммоль) в THF (4 мл) добавляли при -78°C, затем перемешивали в течение 3 ч при -78°C. Добавляли воду и EtOAc, органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 50 г, от DCM 100/0 до DCM/MeOH/NH₄OH: 98,5/1,5/0,1). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха. Остаток очищали хиральной SFC на Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм; подвижной фазой (0,3% iPA, 50% CO₂, 50% ETIP), получая соответственно 0,089 г соединения 21, 0,124 г соединения 22, 0,177 г соединения 23 и 0,218 г соединения 24.

Пример В15. Получение соединений 25 и 26

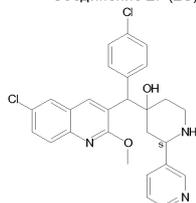
Соединение 25 (A). 1.94 C₄H₄O₄Соединение 26 (B). 1.24 C₄H₄O₄

BuLi 1,6 M в гексане (0,0033 моль) каплями добавляли при -20°C к раствору N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,0033 моль) в THF (7 мл) в потоке N₂. Смесь перемешивали при -20°C в течение 20 мин, затем охлаждали до -70°C. Добавляли раствор 6-бром-3-[(4-хлорфенил)метил]-2-метокси-хинолина (0,0027 моль) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 1 ч. Каплями добавляли раствор 3-метил-1-(фенилметил)-4-пиперидинона (0,003 моль) в THF (6 мл). Смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч. Добавляли воду. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой промывали насыщенным раствором NaCl, сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток (1,3 г) очищали с помощью SFC (элюент: CO₂/MeOH/iPA 90/10/0,5). Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 0,16 г (10%) фракции F1 и 0,2 г (13%) фракции F2. Фракцию F1 растворяли в бутендиовой кислоте (0,066 г) и превращали в соль (E)-2-бутендиовой кислоты с 2-пропанолом (4 мл). Осадок помещали в диэтиловый эфир, отфильтровывали и сушили, получая 0,115 г (5%) соединения 25, температура плавления 154°C. Фракцию F2 растворяли в бутендиовой кислоте (0,082 г) и превращали в соль (E)-2-бутендиовой кислоты с 2-пропанолом (4 мл). Осадок помещали в диэтиловый эфир, отфильтровывали, получая 0,24 (12%) соединения 26, температура плавления 238°C.

Пример В16. Получение соединений 27 и 28



Соединение 27 (2S), цис-3

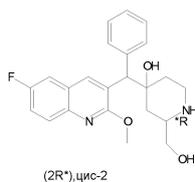


Соединение 28 (2S), цис-3

Смесь соединения 23 (0,296 ммоль) в MeOH (5 мл) и уксусной кислоты (0,4 мл) гидрогенизировали (Patm) при комнатной температуре с сухим Pd/C 10% (35 мг) в качестве катализатора в течение 3 ч. Добавляли 10%-ный водный раствор карбоната калия и EtOAc, смесь фильтровали через тонкую подушку из целита, органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили (MgSO₄) и выпаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 10 г, от DCM до DCM/MeOH/NH₄OH: 90/10/0,2). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха. Остаток очищали хроматографией с обращенной фазой на X-Terra-C18 (10 мкм, 19×150 мм); подвижной фазой, градиент от 30% NH₄HCO₃ 0,5%, 70% MeOH до 0% NH₄HCO₃ 0,5%, 100% MeOH), получая 20 мг соединения 27 и 25 мг соединения 28.

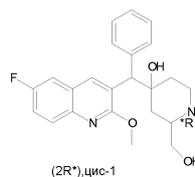
Пример В17.

а) Получение соединения 29



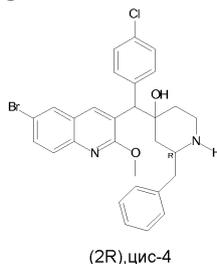
Смесь соединения 14 (0,654 ммоль) в MeOH (5 мл) гидрогенизировали (Patm) при комнатной температуре с Pd/C (35 мг) в качестве катализатора в течение 90 мин. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток (260 мг) очищали хиральной SFC на Chiralpak AD-H, 5 мкм 250×20 мм; подвижной фазой (0,3% IPA, 70% CO₂, 30% EtOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (225 мг) кристаллизовали из DIPE, получая 166 мг соединения 29, температура плавления 135°C.

б) Получение соединения 30



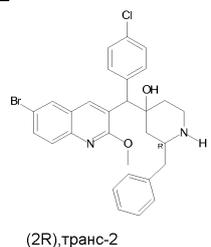
Смесь соединения 13 (0,374 ммоль) в MeOH (5 мл) и THF (2 мл) гидрогенизировали (Patm) при комнатной температуре с Pd/C (20 мг) в качестве катализатора в течение 90 мин. Катализатор отфильтровывали и фильтрат выпаривали досуха. Остаток (140 мг) очищали хроматографией с нормальной фазой на стабильном оксиде кремния 5 мкм (150×30,0 мм); подвижной фазой (градиент от 0,4% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH до 1,5% NH₄OH, 85% DCM, 15% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали, получая 55 мг соединения 30.

Пример В18. Получение соединения 31



Раствор промежуточного соединения 44 (3,76 ммоль, 2,45 г) в TFA (8 мл) и DCM (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из MeOH, получая 1 г соединения 31. Фильтрат повторно кристаллизовали из MeOH, получая еще 0,7 г соединения 31, температура плавления 183°C.

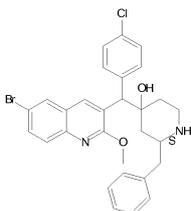
Пример В19. Получение соединения 32



Раствор промежуточного соединения 42 (0,0002 моль) в TFA (1,5 мл) и DCM (1,5 мл) перемешивали

при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над $MgSO_4$, отфильтровывали и растворитель выпаривали досуха, получая 0,115 г (91%) соединения 32.

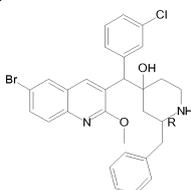
Пример В20. Получение соединения 33



(2S), цис-4

Раствор промежуточного соединения 48 в TFA и DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,47 г, 100%) кристаллизовали из DIPE, получая 0,317 г (71%) соединения 33, температура плавления $177^\circ C$, оптическое вращение: $+232,66^\circ$ (589 нм, с 0,297% мас./об., DMF, $20^\circ C$).

Пример В21. Получение соединения 34

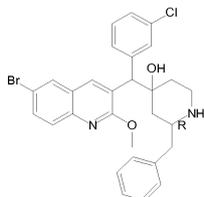


(2R), цис-4

Раствор промежуточного соединения 50 в TFA и DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,86 г, 100%) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (SiO_2 , 15-40 мкм), элюент: DCM/iPrOH/ NH_4OH : 97/3/0,1). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая соответственно 0,63 г фракции F1 и 0,25 г фракции F2. F2 очищали с помощью SFC (элюент: $CO_2/MeOH/iPA$: 70/30/0,5). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха, получая 0,025 г F2/1 и 0,188 г F2/2. F1 объединяли с F2/2 с получением 0,818 г соединения 34.

Пример В22.

а) Получение соединения 35

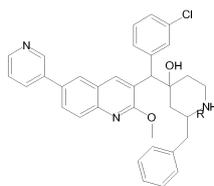


.1.21 $C_{24}H_{24}O_4$

(2R), цис-1

Раствор промежуточного соединения 49 (1,69 ммоль) в TFA (2,2 мл) и DCM (11 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,95 г, 100%) (0,4 г, 0,72 ммоль) растворяли в 2-пропаноне (4 мл) и превращали в соль (E)-2-бутендиовой кислоты (1 экв., 0,085 г), растворенную в ацетоне/EtOH: 50/50, 2 мл, получая 0,40 г соединения 35, температура плавления $145^\circ C$.

б) Получение соединения 36

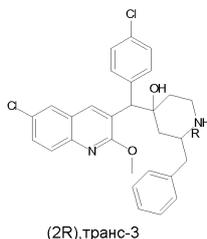


(2R), цис-1

Смесь соединения 35 (0,525 ммоль), пиридин-3-бороновой кислоты сложного 1,3-пропандиолового циклического эфира (0,788 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,0525 ммоль) и K_2CO_3 2 M (1,051 ммоль) в DME (4 мл) перемешивали в N_2 при $90^\circ C$ в течение 2 ч, затем в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и

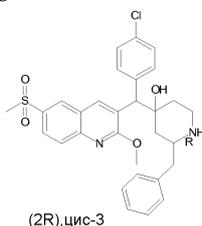
растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,32 г) очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле (SiO_2 , 3,5 мкм), элюент: DCM/MeOH/ NH_4OH водный: 98/2/0,2-92/8/0,8. Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,225 г, 77,8%) кристаллизовали из DIPE, получая 0,107 г (37,0%) соединения 36, температура плавления 120°C.

Пример В23. Получение соединения 37



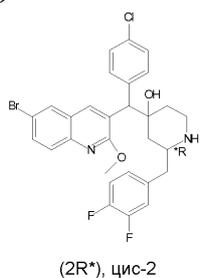
Трифторуксусную кислоту (0,36 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 52 (0,12 г, 0,198 ммоль) в DCM (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и подкисляли 10%-ным водным раствором K_2CO_3 . Органический слой экстрагировали с помощью DCM, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Часть (50 мг) остатка (100 мг) кристаллизовали из DIPE и сушили в вакууме при 60°C, получая 25 мг соединения 37, температура плавления 107°C.

Пример В24. Получение соединения 38



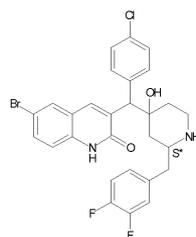
Трифторуксусную кислоту (3 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 59 (1,02 г, 1,57 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и подкисляли 10%-ным водным раствором K_2CO_3 . Органический слой экстрагировали с помощью DCM, сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток кристаллизовали из DIPE и сушили в вакууме при 60°C. Остаток (966 мг) очищали хроматографией с нормальной фазой на Cartridge (15-40 мкм, 30 г); подвижной фазой (0,5% NH_4OH , 95% DCM, 5% MeOH). Очищенные фракции собирали и растворитель выпаривали. Остаток (670 мг) кристаллизовали из DIPE и сушили в вакууме при 60°C, получая 0,535 г (62,0%) соединения 38, температура плавления 130°C.

Пример В25. Получение соединения 39



Раствор промежуточного соединения 60 (730 мг, 1,06 ммоль) и TFA (1,96 мл, 25,46 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO_4 , фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Продукт кристаллизовали из MeOH, получая 492 мг (79%) соединения 39, температура плавления 106°C, оптическое вращение $-115,3^\circ$ (589 нм, с 0,3365% мас./об., DMF, 20°C).

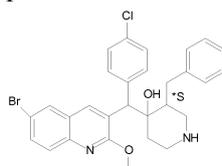
Пример В26. Получение соединения 40



.0.96 HCl
(2S*), цис-1

Раствор промежуточного соединения 67 (1,18 ммоль) и TFA (2,18 мл, 28,26 ммоль) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток растворяли в диэтиловом эфире (6 мл) и HCl 5н в iPrOH медленно каплями добавляли к полученному белому осадку. Твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме, в качестве продукта была смесь хинолина и хинолона (60/40). Остаток растворяли в THF (6 мл), добавляли HCl 3н (6 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду со льдом. Раствор перемешивали в течение 15 мин при 0°C, осадок фильтровали и сушили в вакууме при 60°C, получая 415 мг (61%) соединения 40, температура плавления 224°C, оптическое вращение +48,62° (589 нм, с 0,3435% мас./об., DMF, 20°C).

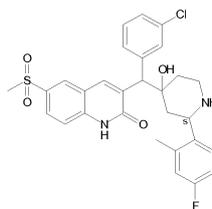
Пример В27. Получение соединения 41



(3*S),(A)

Раствор промежуточного соединения 71 (65 мг, 0,0997 ммоль) в TFA (0,2 мл) и DCM (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K_2CO_3 и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 40 мг (72,8%) соединений 41.

Пример В28. Получение соединения 42



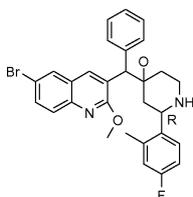
0,77 HCl

(2S),цис-4

Раствор промежуточного соединения 80 (255 мг, 0,38 ммоль) и HCl 3 н (2,6 мл) в THF (2,6 мл) перемешивали в течение ночи при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Раствор перемешивали 30 мин и осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме при 60°C. Остаток кристаллизовали из DIPE, фильтровали и сушили в вакууме при 60°C, получая 211 мг (95,0%) соединения 42, температура плавления >250°C.

Пример В29.

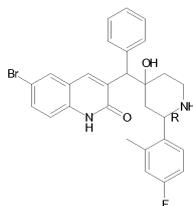
а) Получение соединения 61



(2R),транс-2

Трифторуксусную кислоту (1,5 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 83 (0,514 г, 0,809 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и подкисляли 10%-ным водным раствором K_2CO_3 . Органический слой экстрагировали с помощью DCM, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Часть (240 мг) остатка (430 мг) кристаллизовали из DIPE и сушили в вакууме при 60°C, получая 161 мг соединения 61.

б) Получение соединения 43

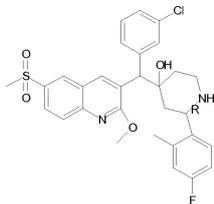


.0.84 HCl

(2R),транс-2

Раствор соединения 61 (0,24 г, 0,448 ммоль) и HCl 3н (2,5 мл) в THF (2,5 мл) перемешивали в течение ночи при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выливали в ледяную воду. Раствор перемешивали в течение 30 мин и осадок фильтровали, промывали водой и сушили в вакууме при 60°C. Остаток кристаллизовали из DIPE, фильтровали и сушили в вакууме при 60°C, получая 215 мг (86,9%) соединения 43, температура плавления >250°C.

Пример В30. Получение соединений 44, 45, 46 и 47



Соединение 44 (2R), транс-1

Соединение 45 (2R), транс-2

Соединение 46 (2R), цис-3

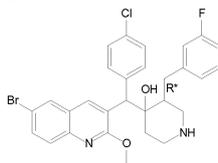
Соединение 47 (2R), цис-4

Трифторуксусную кислоту (20 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 87 (6,07 г, 9,07 ммоль) в DCM (61 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и подкисляли 10%-ным водным раствором K₂CO₃. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток (5,15 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 90 г, DCM/MeOH/NH₄OH: 97/3/0,1). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха. Остаток (3,6 г) очищали с помощью SFC на колонке Chiralpak AD-HTM (5 мкм, 20×250 мм) со скоростью потока 50 мл/мин, при этом колонку выдерживали при температуре 35°C и выходном давлении 100 бар. Подвижная фаза представляет собой CO₂ 65%, EtOH 17,5%, iPrOH 17,5% и iPA 0,3% (в MeOH) в изократическом режиме. Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха, получая соответственно 1,52 г соединения 44, температура плавления 148°C, оптическое вращение +46,5° (589 нм, с 0,329% мас./об., DMF, 20°C; 900 мг соединения 45, температура плавления 160°C, оптическое вращение -162,08° (589 нм, с 0,327% мас./об., DMF, 20°C; 250 мг фракции F3 и 180 мг фракции F4.

Часть (125 мг) фракции F3 кристаллизовали из DIPE и сушили при 60°C в вакууме, получая 61 мг соединения 46, температура плавления 145°C, оптическое вращение +126,22° (589 нм, с 0,286% мас./об., DMF, 20°C.

Часть (90 мг) фракции F4 кристаллизовали из DIPE и сушили при 60°C в вакууме, получая 51 мг соединения 47, температура плавления 174°C, оптическое вращение -141,92° (589 нм, с 0,291% мас./об., DMF, 20°C.

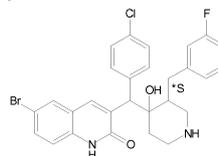
Пример В31. Получение соединения 48



(3R*), (B)

Раствор промежуточного соединения 92 (1,1 г, 1,64 ммоль) в TFA (3,5 мл) и DCM (11 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,95 г) кристаллизовали из DIPE, отфильтровывали и сушили (вакуум, 60°C), получая 0,718 г соединения 48, температура плавления 221°C.

Пример В32. Получение соединения 49



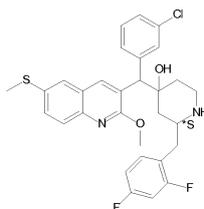
0,24 HCl

(3S*), (A)

Смесь промежуточного соединения 94 (0,4 г, 0,597 ммоль) в HCl 3н (4 мл) и THF (4 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой отделяли, промывали водой, затем соевым раствором, сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали досуха. Остаток кристаллизовали из DIPE, получая 0,27 г (80%) соединения 49, температура плавления 183°C.

Пример В33. Получение соединения 50

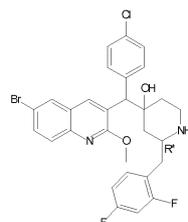
038350



1.47 C₂HF₃O₂
(2S*), цис-2

При 0°C TFA (0,3 мл) каплями добавляли в смесь промежуточного соединения 103 (0,1 г, 0,153 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель выпаривали. Остаток помещали в DIPE и осадок отфильтровывали, получая 102 мг (84,1%) соединения 50, температура плавления 208°C, оптическое вращение +109,94° (589 нм, с 0,322% мас./об., DMF, 20°C).

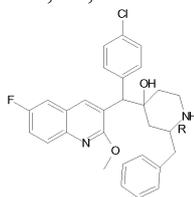
Пример В34. Получение соединения 51



(2R*), цис-3
1.33 C₂HF₃O₂

При 0°C TFA (1 мл) каплями добавляли в смесь промежуточного соединения 106 (0,31 г, 0,451 ммоль) в DCM (15 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель выпаривали. Остаток помещали в DIPE и осадок отфильтровывали, сушили на воздухе, получая 290 мг (87%) соединения 51, температура плавления 176°C, оптическое вращение -101,43° (589 нм, с 0,28% мас./об., DMF, 20°C).

Пример В35. Получение соединений 52, 53, 54 и 55



Соединение 52 (2R), цис-1
Соединение 53 (2R), цис-2
Соединение 54 0,6C₄H₄O₄, (2R), транс-3
Соединение 55 1,1 C₄H₄O₄, (2R), транс-4

Трифторуксусную кислоту (4 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 108 (1,3 г, 2,2 ммоль) в DCM (13 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и подкисляли 10%-ным водным раствором K₂CO₃. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток (0,95 г) очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм), подвижной фазой: iPA 0,3%; CO₂ 60%, EtOH 20%, iPrOH 20%, получая соответственно 263 мг фракции F1 и 550 мг фракции F2.

Фракцию F2 очищали высокоэффективной жидкостной хроматографией (Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250×20 мм), подвижной фазой: iPA 0,3%, CO₂ 70%, EtOH 15%, iPrOH 15%, получая 49 мг фракции F2/1, 273 мг фракции F2/2, 55 мг фракции F2/3 и 98 мг фракции F2/4.

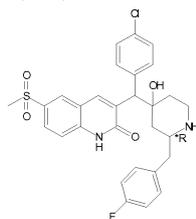
Часть F1 (197 мг) кристаллизовали из DIPE, фильтровали и сушили в вакууме при 60°C, получая 97 мг соединения 52, температура плавления 176°C.

Часть F2/2 (199 мг) кристаллизовали из DIPE, фильтровали и сушили в вакууме при 60°C, получая 167 мг соединения 53, температура плавления 102°C.

Фумаровую кислоту (0,013 г, 0,112 ммоль) порциями добавляли к раствору чистого продукта F2/3 (0,055 г, 0,112 ммоль) в ацетоне (1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 60°C, получая 36 мг соединения 54, температура плавления 209°C.

Фумаровую кислоту (0,023 г, 0,199 ммоль) порциями добавляли к раствору чистого продукта F2/4 (0,098 г, 0,199 ммоль) в ацетоне (1 мл). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили в вакууме при 60°C, получая 63 мг соединения 55, температура плавления 120°C.

Пример В36. Получение соединений 56, 57, 58 и 59

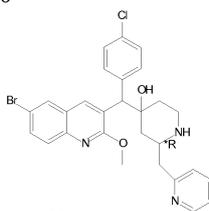


Соединение 56 (2R*), цис-1
 Соединение 57 (2R*), цис-2
 Соединение 58 (2R*), транс-3
 Соединение 59 (2R*), транс-4

Раствор промежуточного соединения 110 (1,15 г, 1,718 ммоль) и HCl 3n (HCl 3n, 5 мл) в THF (5 мл) перемешивали в течение ночи при 70°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли DCM и порошок K₂CO₃ до достижения основного pH. Органическую фазу собирали, сушили с помощью MgSO₄ и растворитель выпаривали. Часть остатка (990 мг) осаждали в DCM. Остаток очищали хроматографией с нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г, MERCK; подвижной фазой (NH₄OH 1%, 90% DCM, 10% MeOH) с получением соответственно фракции F1 (160 мг), затем F2 (165 мг). Фильтрат очищали нормальной фазой на SiOH с зернами неправильной формы (15-40 мкм, 300 г, MERCK); подвижной фазой (NH₄OH 1%, 90% DCM, 10% MeOH) с получением соответственно фракции F3 (90 мг), затем фракции F4 (60 мг).

Фракции F1, F2, F3 и F4 кристаллизовали в CH₃CN/DiPE, получая соответственно 133 мг соединения 56, температура плавления 140°C, оптическое вращение -65,4° (589 нм, с 0,367% мас./об., DMF, 20°C); 116 мг соединения 57, температура плавления 100°C, оптическое вращение +121,07° (589 нм, с 0,261% мас./об., DMF, 20°C); 46 мг соединения 58, температура плавления 192°C, оптическое вращение +59,23° (589 нм, с 0,287% мас./об., DMF, 20°C) и 49 мг соединения 59, температура плавления 182°C, оптическое вращение -70,18° (589 нм, с 0,285% мас./об., DMF, 20°C).

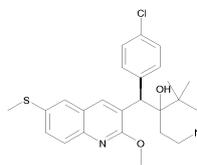
Пример В37. Получение соединения 60



(2R*), цис-1

Раствор промежуточного соединения 111 (0,29 г, 0,444 ммоль) в TFA (0,9 мл) и DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,25 г) кристаллизовали из DIPE с получением 0,11 г (44,8%) соединения 60, температура плавления 161°C, оптическое вращение +245,07° (589 нм, с 0,2685% мас./об., DMF, 20°C).

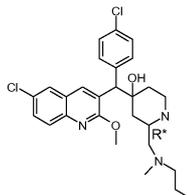
Пример В38. Получение соединения 62



(S1)

Раствор промежуточного соединения 125 (0,2 г, 0,359 ммоль) в TFA (0,6 мл) и DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха, получая 0,088 г (53,6%) соединения 62.

Пример В39. Получение соединений 63 и 64



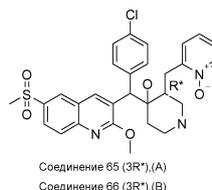
Соединение 63 (2R*), цис-1
 Соединение 64 (2R*), цис-2, .1.1 C₄H₄O₄

TFA (1,5 мл) добавляли к смеси промежуточного соединения 127 (0,813 ммоль) в DCM при 0°C, затем реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь выливали в 10%-ный водный раствор K₂CO₃ и экстрагировали с помощью DCM. Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄, фильтровали и растворитель выпаривали досуха. Остаток (0,45 г) очищали флэш-хроматографией на силикагеле (15-40 мкм, 30 г, от DCM до DCM/CH₃OH/NH₄OH: 92/8/0,5). Очищенные фракции собирали и выпаривали досуха. Остаток (0,3 г) очищали хиральной SFC на Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), подвижной фазой, 0,3% IPA, 60% CO₂, 40% EtOH. Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 98 мг фракции 1 и 120 мг фракции 2.

Фракции 1 кристаллизовали из DIPE с получением 34 мг соединения 63.

Фракции 2 растворяли в 2-пропаноне и превращали в соль (E)-2-бутендиовой кислоты (1:2) с раствором (E)-2-бутендиовой кислоты в 2-пропаноне/EtOH (1/1) с получением соединения 64.

Пример В40. Получение соединений 65 и 66

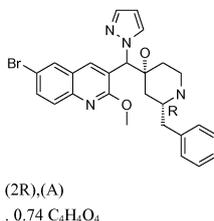


Трифторуксусную кислоту (2,4 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 132 (0,805 г, 1,2 ммоль) в DCM (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и подкисляли 10%-ным водным раствором K₂CO₃. Органический слой экстрагировали с помощью DCM, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток кристаллизовали из DIPE и сушили в вакууме при 60°C.

Остаток (689 мг) очищали нормальной фазой на Cartridge (15-40 мкм, 30 г); подвижной фазой, 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH. Собирали две фракции и растворитель выпаривали, получая 170 мг фракции 1 и 240 мг фракции 2. Фракцию 1 кристаллизовали из DIPE, фильтровали и сушили в вакууме при 60°C, получая 138 мг соединения 65.

Фракцию 2 кристаллизовали из DIPE, фильтровали и сушили в вакууме при 60°C, получая 164 мг соединения 66.

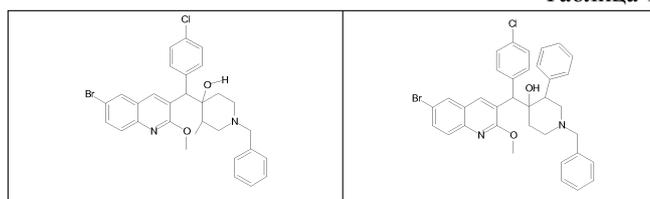
Пример В41. Получение соединения 67

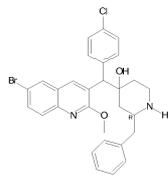
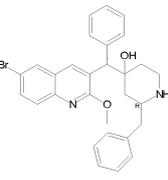
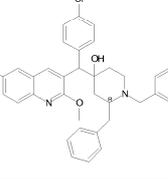
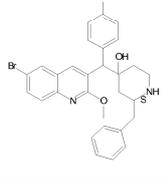
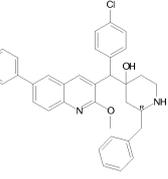
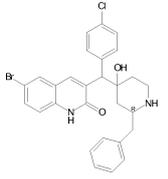
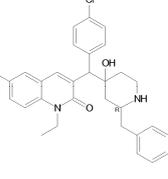
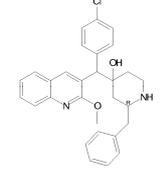
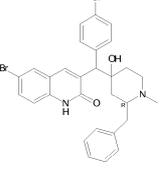
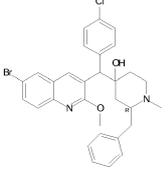


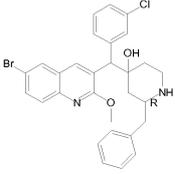
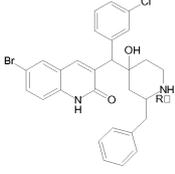
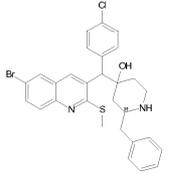
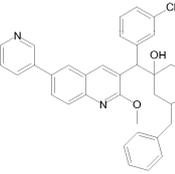
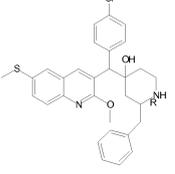
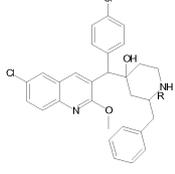
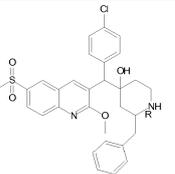
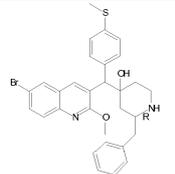
(0,11 г, 0,17 ммоль) в TFA (0,3 мл) и DCM (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь подкисляли 10%-ным водным раствором K₂CO₃. Водный слой экстрагировали с помощью DCM. Объединенные органические слои промывали 10%-ным водным раствором K₂CO₃, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток (0,09 г) разбавляли ацетоном (0,9 мл). Добавляли фумаровую кислоту (20 мг) в EtOH/ацетоне 1/1 (0,6 мл). Осадок отфильтровывали и сушили при пониженном давлении (60°C), получая 71 мг (68,6%) соединения 67.

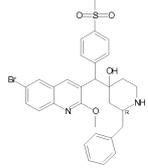
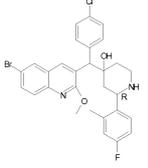
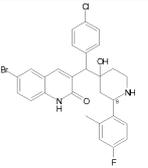
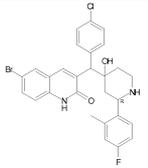
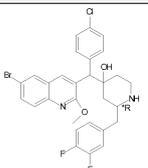
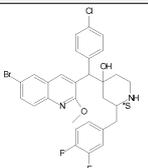
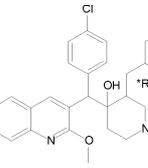
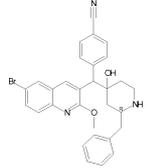
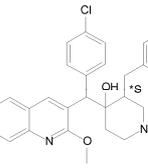
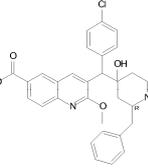
Следующие конечные соединения были получены в соответствии со способами, описанными выше. Соединения, описанные в примерах в разделе В выше, обозначены звездочкой напротив соответствующего примера В; другие соединения получены способом, аналогичным соответственно указанному примеру В. Условия хроматографии, используемые для получения соответствующих соединений, либо на конечном этапе, либо на более раннем этапе, указаны ниже соответствующих формул. Если указаны два или более условия хроматографии, то они выполняются последовательно в указанном порядке.

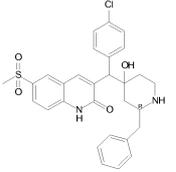
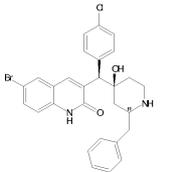
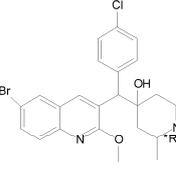
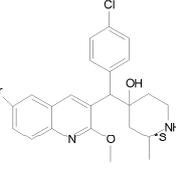
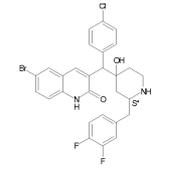
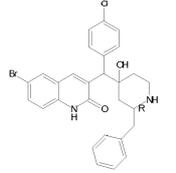
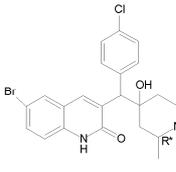
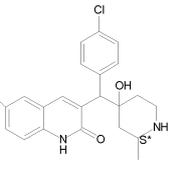
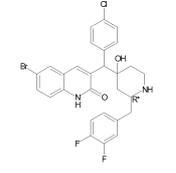
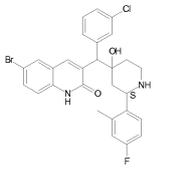
Таблица 1

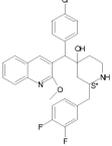
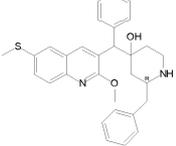
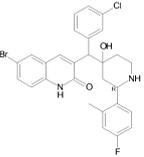
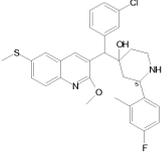
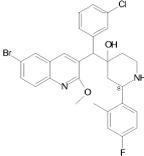
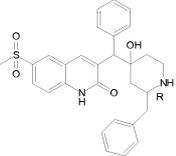
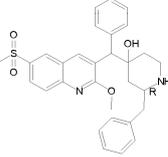
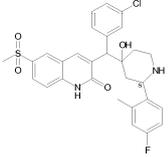


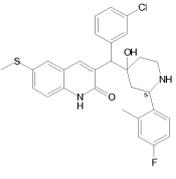
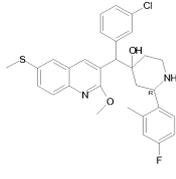
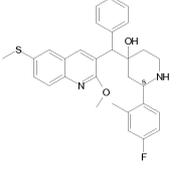
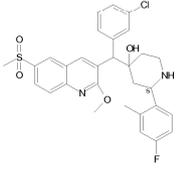
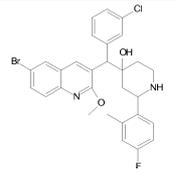
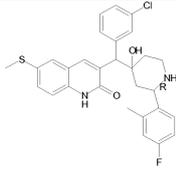
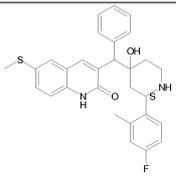
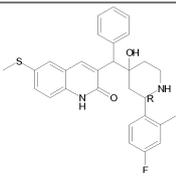
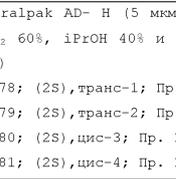
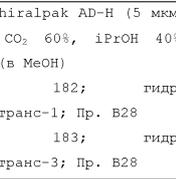
<p>SFC (CO₂/MeOH/iPA 90/10/0,5) Соед. 25; фумарат; (A); Пр. В15* Соед. 26; фумарат; (B); Пр. В15*</p>	<p>Силикагель, DCM/MeOH 98/2; 15-40 мкм, затем MeOH/NH₄HCO₃ 0,5%, 88/12; 5 мкм Соед. 68; (B); Пр. В31 Соед. 69; (A); Пр. В31</p>
	
<p>Силикагель, 15-40 мкм, Cyclo/DCM: 30/70 Соед. 70; (2R), цис-1; Пр. В18 SFC (Chiralpak AD-H, CO₂/iPrOH/iPA: 70/30/0,3) Соед. 31; (2R), цис-4; Пр. В18* Соед. 71; (2R), транс-3; Пр. В19 Соед. 32; (2R), транс-2; Пр. В19*</p>	<p>SFC (Chiralpak AD-H, CO₂/EtOH/iPA: 80/20/0,3) Соед. 72; (2R), цис-1; Пр. В18 Соед. 73; (2R), транс-2; Пр. В19 Соед. 74; (2R), цис-3; Пр. В18</p>
	
<p>SFC (Chiralpak AD-H, CO₂/iPrOH/iPA: 70/30/0,3) Соед. 75; (2R), цис-4; Пр. В14 SiO₂ 15-40 мкм, Cyclo/DCM: 30/70 Соед. 76; фумарат; (2R), цис-1; Пр. В14</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, DCM: 100 Соед. 77; фумарат; (2S), цис-1; Пр. В20 SFC (Chiralpak AD-H, CO₂/MeOH/iPrOH/iPA: 70/15/15/0,3) Соед. 78; (2S), транс-2; Пр. В18 Соед. 79; (2S), транс-3; Пр. В18 Соед. 33; (2S), цис-4; Пр. В20*</p>
	
<p>Силикагель, SI60, 15-40 мкм, 25 г, DCM/MeOH 90/10 Соед. 80; (2R), цис-1; Пр. В9</p>	<p>Силикагель, SI60, 15-40 мкм, 25 г, DCM/MeOH 85/15 Соед. 81; (2R), цис-1; Пр. В26</p>
	
<p>Sunfire C18-5мкм-19x150 мм; MeOH/NH₄HCO₃ 85/15 Соед. 82; (2R), цис-2; Пр. В2 Соед. 83; (2R), цис-1; Пр. В2</p>	<p>Chromasil 10 мкм, 65 г; DCM/MeOH/NH₄OH 96/4/0,1 Соед. 19; (2R), цис-1; Пр. В12*</p>
	
<p>Силикагель (Merck 200 г, SiO₂ 15-40 мкм, Cyclo/DCM: 30/70-10/90). Соед. 84; (2R), цис-1; Пр. В2</p>	<p>Силикагель (Merck 200 г, SiO₂ 15-40 мкм, Cyclo/DCM: 30/70-10/90). Соед. 17; фумарат; (2R), цис-1; Пр. В11* Соед. 18; ААА; (2R), цис-1; Пр. В11*</p>

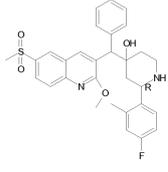
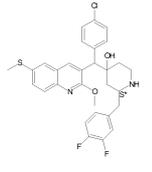
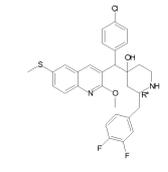
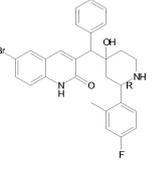
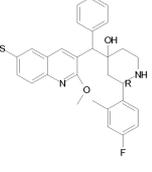
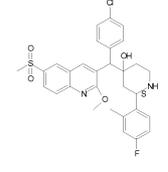
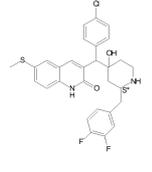
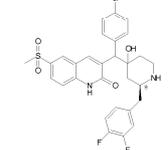
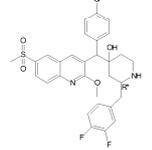
	
<p>Силикагель, 15-40 мкм, DCM 100 Соед. 35; фумарат; (2R),цис-1; Пр. В22* Соед. 34; (2R),цис-4; Пр. В21*</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, DCM 100 Соед. 85; гидрохлорид; (2R),цис-1; Пр. В2 Соед. 86; гидрохлорид; (2R),цис-4; Пр. В2</p>
	
<p>Силикагель, Cyclo/EtOAc 80/20 и затем SFC Chiralpak AD, CO₂ 50%, EtOH 50%, iPA 0,3% Соед. 87; (2R),цис-3; Пр. В20 Соед. 88; фумарат; (2R),транс-2; Пр. В19 Соед. 89; (2R),цис-1; Пр. В20</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, DCM 100 Соед. 36; (2R),цис-1; Пр. В22* Соед. 15; (2R),цис-4; Пр. В9*</p>
	
<p>Силикагель, 15-40 мкм, Cyclo/EtOAc : 90/10 Соед. 90; фумарат; (2R),цис-1; Пр. В33 SFC (Chiralpak AD-H, CO₂/EtOH/iPA: 65/35/0,3) Соед. 91; (2R),цис-2; Пр. В33 Соед. 92; (2R),транс-3; Пр. В19 SiO₂, 15-40 мкм, Cyclo/EtOAc: 90/10 Соед. 93; фумарат; (2R),транс-4; Пр. В19</p>	<p>Силикагель, 20-45 мкм, 450 г; Cyclo 90%, EtOAc 10%, затем SFC Chiralpak AD-H, 5 мкм, 250x20 мм iPA 0,3%; CO₂ 70%, iPrOH 30% Соед. 37; (2R),транс-3; Пр. В23* Соед. 94; фумарат; (2R),цис-4; Пр. В20 SiOH 20-45 мкм, 450 г; Cyclo 90%, EtOAc 10%, затем Chiralpak IC 5 мкм, 250x20 мм, iPA 0,3%; CO₂ 60%, iPrOH 40% Соед. 95; фумарат; (2R),цис-2; Пр. В18 Соед. 96; (2R),транс-1; Пр. В23</p>
	
<p>Силикагель, 20-45 мкм, 450 г; Cyclo 90%, EtOAc 10%, затем Chiralpak IC, 5 мкм, 250x20 мм, iPA 0,3%; CO₂ 60%, iPrOH 40% Соед. 97; (2R),цис-1; Пр. В24 SFC (Chiralpak AD-H 5 мкм, 250x20 мм). Подвижной фазой (0,3% iPA, 65% CO₂, 35% EtOH) SFC (Chiralpak AD-H 5 мкм, 250x20 мм, 0,3% iPA, 65% CO₂, 35% EtOH) Соед. 38; (2R),цис-3; Пр. В24*</p>	<p>SFC (Chiralpak AD-H, CO₂/EtOH/iPA: 70/30/0,3) Соед. 98; (2R),цис-2; Пр. В18 Соед. 99; (2R),цис-3; Пр. В18 Соед. 100; (2R),транс-4; Пр. В19 Соед. 101; (2R),транс-1; Пр. В19</p>

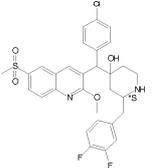
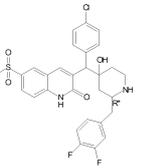
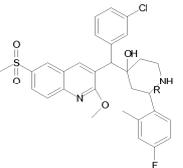
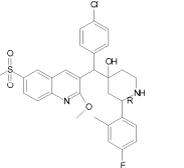
	
<p>SFC (Chiralpak AD-H, CO₂/EtOH/iPA: 70/30/0,3) Соед. 102; (2R), цис-2; Пр. В18 Соед. 103; (2R), цис-3; Пр. В18</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, Cyclo/EtOAc, 90/10 Соед. 104; (2R), транс-1; Пр. В1</p> <p>SFC (Chiralpak AD, CO₂/iPrOH/MeOH/iPA 75/12,5/12,5/0,3) Соед. 105; (2R), транс-3; Пр. В1</p>
	
<p>Силикагель, 15-40 мкм, Cyclo/EtOAc, 90/10, Соед. 106; гидрохлорид; (2S), транс-1; Пр. В4</p> <p>SFC (Chiralpak AD, CO₂/iPrOH/MeOH/iPA 85/7,5/7,5/0,3) Соед. 107; гидрохлорид; (2S), цис-4; Пр. В4 Со 7; гидрохлорид; (2S), цис-2; Пр. В4* Соед. 108; фумарат; (2S), транс-3; Пр. В4</p>	<p>SFC (Chiralpak AD, CO₂/iPrOH/MeOH/iPA 75/12,5/12,5/0,3) Соед. 109; гидрохлорид; (2R), цис-4; Пр. В4 Соед. 110; гидрохлорид; (2R), цис-2; Пр. В4</p>
	
<p>Силикагель, Cyclo/EtOAc, 80/20, 15-40 мкм, 450 г Соед. 111; (2R*), транс-3; Пр. В25</p> <p>SFC (Chiralpak AD-H: MeOH/CO₂/iPA, 30/70/0,3) Соед. 39; (2R*), цис-2; Пр. В25* Соед. 112; (2R*), цис-1; Пр. В25</p>	<p>Силикагель, В-6720, Cyclo/EtOAc, 95/5, 15-40 мкм, 450 г Соед. 113; фумарат; (2S*), цис-2; Пр. В25</p>
	
<p>Силикагель, В6778, Кромасил 10 мкм, Cyclo/EtOAc : 90/10 Соед. 114; (3R*), (A); Пр. В27</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, Cyclo/EtOAc: 80/20 Соед. 115; фумарат; (2R), цис-2; Пр. В18 Соед. 116; (2R), цис-1; Пр. В18</p>
	
<p>Кромасил, 10 мкм, Cyclo/EtOAc: 90/10 Соед. 41; (3S*), (A); Пр. В27* Соед. 117; смесь; Пр. В27</p>	<p>Силикагель Flash, В6927, 20-45 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc 90/10 Соед. 118; трифторацетат; (2R), цис-1; Пр. В18</p>

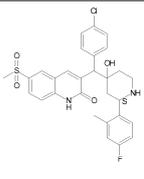
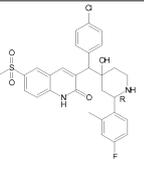
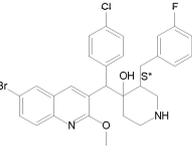
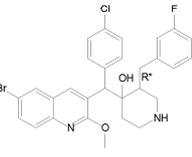
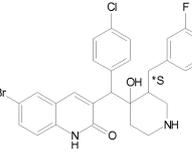
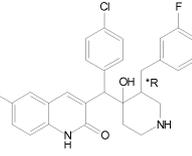
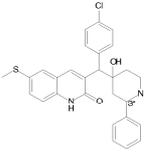
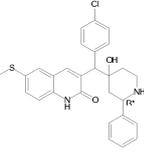
	
<p>Силикагель, 15-40 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc 90/10 Соед. 119; фумарат; (2R), цис-1; Пр. В28</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм) CO₂ 60%, iPrOH 40% и iPA 0,3% Соед. 120; (2R), цис-4; Пр. В28</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc 90/10, затем SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, iPrOH 40% и iPA 0,3% Соед. 121; гидрохлорид; (2R), транс-2; Пр. В26 Соед. 122; гидрохлорид; (2R), цис-4; Пр. В26</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 50%, iPrOH 50% и iPA 0,3% Соед. 123; (2R*), транс-1; Пр. В6 Соед. 11; (2R*), цис-2; Пр. В6*</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 50%, iPrOH 50% и iPA 0,3% Соед. 124; (2S*), цис-1; Пр. В6 Соед. 125; (2S*), транс-2; Пр. В6</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-HTM (5 мкм, 20×250 мм) CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 126; гидрохлорид; (2S*), транс-2; Пр. В26 Соед. 127; гидрохлорид; (2S*), транс-3; Пр. В26</p> <p>Cyclo/EtOAc, 95/5, 15-40 мкм Соед. 40; гидрохлорид; (2S*), цис-1; Прим. В26*</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, iPrOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH) в изократическом режиме Соед. 128; гидрохлорид; (2R), транс-3; Пр. В2</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 50%, iPrOH 50% и iPA 0,3%, затем SFC (B6817), Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 50%, iPrOH 50% и iPA 0,3% (в MeOH) в изократическом режиме. Соед. 129; гидрохлорид; (2R*), транс-1; Пр. В3 Соед. 130; гидрохлорид; (2R*), цис-2; Пр. В3</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм 20×250 мм), CO₂ 50%, iPrOH 50% и iPA 0,3%, затем SFC (B6817), Chiralpak AD-H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 50%, iPrOH 50% и iPA 0,3% (в MeOH) в изократическом режиме. Со.131; гидрохлорид; (2S*), цис-1; Пр. В3 Со.132; гидрохлорид; (2S*), транс-2; Пр. В3</p>
	

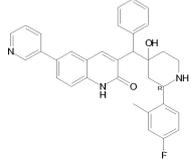
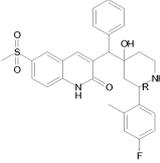
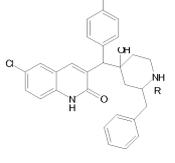
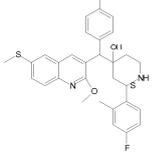
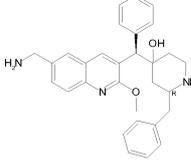
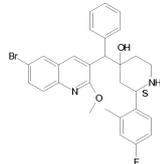
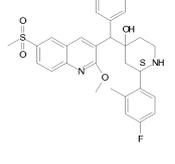
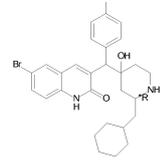
<p>Силикагель, 15-40 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc: 90/10, затем Kromasil 10 мкм, 60 г, DCM/cyclo: 50/50</p> <p>Соед. 133; гидрохлорид; (2R*), цис-1; Пр. В26</p> <p>Соед. 134; гидрохлорид; (2R*), цис-2; Пр. В26</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 75%, EtOH 25% и iPA 0,3%</p> <p>Соед. 135; гидрохлорид; (2S), цис-4; Пр. В4</p> <p>Соед. 136; гидрохлорид; (2S), транс-3; Пр. В4</p> <p>Соед. 137; гидрохлорид; (2S), цис-2; Пр. В4</p> <p>от Cyclo/EtOAc 100:0 до Cyclo/EtOAc 70:30</p> <p>Соед. 138; гидрохлорид; (2S), транс-1; Пр. В4</p>
	
<p>Силикагель, Cyclo/EtOAc, 95/5, 15-40 мкм</p> <p>Соед. 139; фумарат; (2S*), цис-1; Пр. В34</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3%</p> <p>Соед. 140; (2S*), цис-4; Пр. В34</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, 90 г, Cyclo/EtOAc 97/3</p> <p>Соед. 141; фумарат; (2R), цис-1; Пр. В24</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 21x250 мм), CO₂ 80% MeOH 20% и iPA 0,3%</p> <p>Соед. 142; (2R), цис-4; Пр. В24</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 65%, iPrOH 35% и iPA 0,3%</p> <p>Соед. 143; гидрохлорид; (2R), цис-4; Пр. В4</p> <p>Соед. 144; гидрохлорид; (2R), цис-3; Пр. В4</p> <p>Соед. 145; гидрохлорид; (2R), транс-2; Пр. В4</p> <p>Kromasil, 10 мкм, 15-40 мкм, 90 г, DCM/MeOH/NH₄OH: 95/5/0,1</p> <p>Соед. 146; гидрохлорид; (2R), транс-1; Пр. В4</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 21x250 мм), CO₂ 85%, iPrOH 15% и iPA 0,3%</p> <p>Соед. 147; (2S), транс-2; Пр. В1</p> <p>Силикагель, 15-40 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc: 80/20</p> <p>Соед. 148; (2S), транс-1; Пр. В1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 75%, EtOH 25% и iPA 0,3%</p> <p>Соед. 149; фумарат; (2S) цис-4; Пр. В1</p> <p>Соед. 150; фумарат; (2S), транс-3; Пр. В1</p> <p>Соед. 151; фумарат; (2S), цис-2; Пр. В1</p> <p>Силикагель, от Cyclo/EtOAc 100:0 до Cyclo/EtOAc 70:30</p> <p>Соед. 152; фумарат; (2S), транс-1; Пр. В1</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, 90 г, Cyclo/EtOAc 97/3</p> <p>Соед. 153; (2R), цис-1; Пр. В36</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 21x250 мм), CO₂ 80%, MeOH 20% iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 154; (2R), транс-2; Пр. В36</p> <p>Соед. 155; (2R), транс-3; Пр. В36</p> <p>Соед. 156; (2R), цис-4; Пр. В36</p>
	

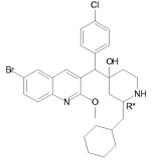
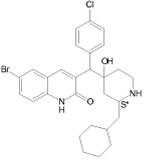
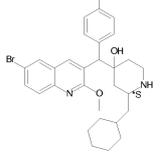
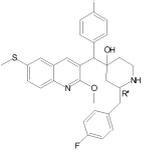
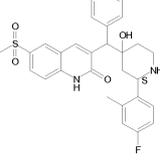
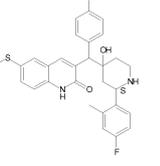
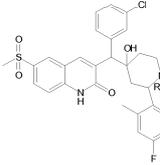
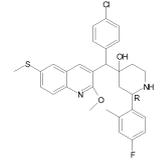
<p>Силикагель, 15-40 мкм, 90 г, Cyclo/EtOAc 97/3 Соед. 157; (2R), цис-1; Пр. В24</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 21×250 мм), CO₂ 80%, MeOH 20%, iPrOH 0,3% (в MeOH) Соед. 158; (2R), цис-4; Пр. В24</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 21×250 мм), CO₂ 85%, iPrOH 15% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 159; гидрохлорид; (2S), цис-3; Пр. В28 Соед. 42; гидрохлорид; (2S), цис-4; Пр. В28*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 21×250 мм), CO₂ 85%, iPrOH 15% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 160; гидрохлорид; (2S), транс-2; Пр. В28 Соед. 161; гидрохлорид; (2S), цис-3; Пр. В28</p> <p>Силикагель, 15-40 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc: 80/20 Соед. 162; гидрохлорид; (2S), транс-1; Пр. В28</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 70%, iPrOH 15%, MeOH 15% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 163; (2R), транс-1; Пр. В1 Соед. 164; фумарат; (2R), цис-3; Пр. В1 Соед. 165; фумарат; (2R), цис-4; Пр. В1 Соед. 166; фумарат; (2R), транс-2; Пр. В1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 65%, EtOH 17,5%, iPrOH 17,5% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 167; (2S), транс-1; Пр. В24 Соед. 168; (2S), транс-2; Пр. В24 Соед. 169; фумарат; (2S), цис-3; Пр. В24 Соед. 170; фумарат; (2S), цис-4; Пр. В24</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 21×250 мм), CO₂ 85%, iPrOH 15% и iPA 0,3% (в MeOH) в изократическом режиме Соед. 171; (2S), транс-2; Пр. В30 Соед. 172; (2S), транс-1; Пр. В30</p>
	
<p>Силикагель Kromasil, 10 мкм, 15-40 мкм, 90 г, DCM/MeOH/NH₄OH: 95/5/0,1 Соед. 173; (2R), транс-1; Пр. В1</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 70%, MeOH 30% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 174; (2R), цис-1; Пр. В28 Соед. 175; (2R), цис-2; Пр. В28 Соед. 176; (2R), транс-3; Пр. В28 Соед. 177; гидрохлорид; (2R), транс-4; Пр. В28</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, iPrOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 178; (2S), транс-1; Пр. В28 Соед. 179; (2S), транс-2; Пр. В28 Соед. 180; (2S), цис-3; Пр. В28 Соед. 181; (2S), цис-4; Пр. В28</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 21×250 мм), CO₂ 60%, iPrOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 182; гидрохлорид; (2R), транс-1; Пр. В28 Соед. 183; гидрохлорид; (2R), транс-3; Пр. В28</p>
	

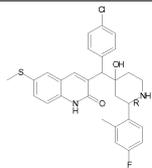
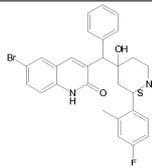
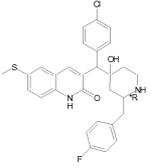
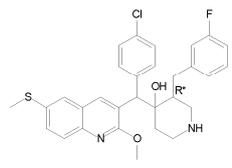
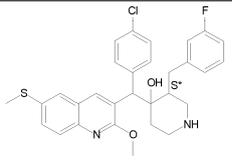
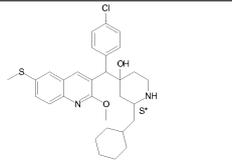
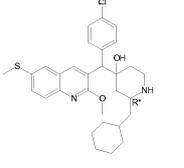
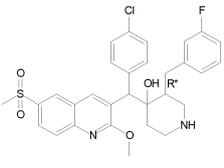
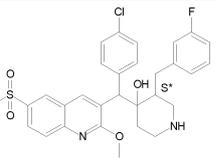
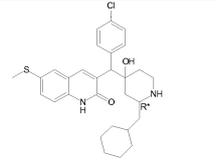
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, iPrOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 184; (2R), транс-1; Пр. В30</p> <p>Соед. 185; (2R), цис-2; Пр. В30</p> <p>Соед. 186; (2R), транс-3; Пр. В30</p> <p>Соед. 187; (2R), цис-4; Пр. В30</p>	<p>Силикагель, Cyclo/EtOAc 80/20 и затем SFC Chiralpak AD, CO₂ 50%, EtOH 50%, iPA 0,3%</p> <p>Соед. 188; фумарат; (2S*), цис-1; Пр. В33</p> <p>Соед. 189; (2S*), цис-4; Пр. В33</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, EtOH 20%, iPrOH 20% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 190; (2R*), цис-1; Пр. В33</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 95%, MeOH 5% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 191; (2R*), цис-3; Пр. В33</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 75%, EtOH 25% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 192; гидрохлорид; (2R), транс-1; Пр. В29</p> <p>Соед. 43; гидрохлорид; (2R), транс-2; Пр. В29*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 75%, EtOH 25% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 193; (2R), транс-1; Пр. В1</p> <p>Соед. 61; (2R), транс-2; Пр. В29*</p> <p>Соед. 194; (2R), цис-3; Пр. В1</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 21×250 мм), CO₂ 60%, iPrOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 195; (2R), транс-1; Пр. В33</p> <p>Соед. 196; (2R), цис-2; Пр. В33</p> <p>Соед. 197; (2R), транс-3; Пр. В33</p> <p>Соед. 198; (2R), цис-4; Пр. В33</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 199; (2S), транс-2; Пр. В30</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, EtOH 20% iPrOH 20% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 203; (2S*), цис-1; Пр. В33</p>
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 75%, EtOH 25% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 200; (2S), транс-4; Пр. В30</p> <p>Силикагель, 15-40 мкм, 90 г, DCM/MeOH/NH₄OH: 97/3/0,1</p> <p>Соед. 201; фумарат; (2S), цис-1; Пр. В30</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3%</p> <p>Соед. 202; (2S), цис-3; Пр. В30</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 95%, MeOH 5% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 204; гидрохлорид; (2S*), цис-4; Пр. В33</p>
	

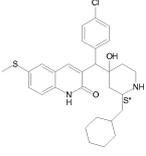
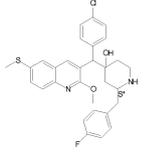
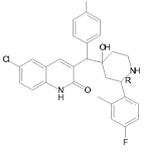
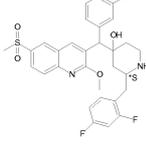
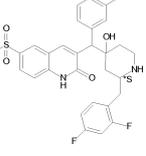
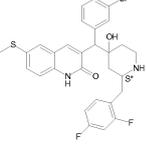
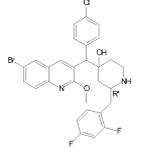
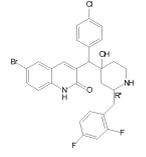
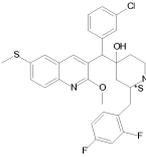
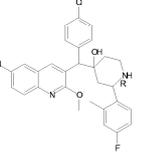
<p>SiO₂, 20-45 мкм, 450 г, Cyclo/ЕtОAc 90/10 Соед. 205; гидрохлорид; (2S*), цис-1; Пр. В36</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 95%, MeOH 5% и iPA 0,3% (в MeOH) в изократическом режиме. Соед. 206; гидрохлорид; (2S*), транс-3; Пр. В36</p> <p>Силикагель, 20-45 мкм, 450 г, Cyclo/ЕtОAc 90/10 Соед. 207; гидрохлорид; (2S*), транс-2; Пр. В36</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 95%, MeOH 5% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 208; гидрохлорид; (2S*), цис-4; Пр. В36</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 70%, EtOH 30% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 209; (2R*), цис-1; Пр. В24 Соед. 210; (2R*), цис-3; Пр. В24</p>
	
<p>Силикагель 20-45 мкм, 450 г, Cyclo/ЕtОAc 90/10 Соед. 211; (2*S), цис-1; Пр. В24</p>	<p>Силикагель, 20-45 мкм, 450 г, Cyclo/ЕtОAc 90/10 Соед. 212; гидрохлорид; (2R*), транс-2; Пр. В36</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 213; фумарат; (2R*), транс-4; Пр. В36</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 70%, EtOH 30% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 214; фумарат; (2R*), цис-1; Пр. В36 Соед. 215; фумарат; (2R*), цис-3; Пр. В36</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 65%, EtOH 17,5%, iPrOH 17,5% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 44; (2R), транс-1; Пр. В30* Соед. 45; (2R), транс-2; Пр. В30* Соед. 46; (2R), цис-3; Пр. В30* Соед. 47; (2R), цис-4; Пр. В30*</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, 300 г, DCM/MeOH/NH₄OH: 95/5/0,1 Соед. 216; (2R), цис-1; Пр. В30 Соед. 217; (2R), транс-2; Пр. В30</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 218; (2R), транс-3; Пр. В30 Соед. 219; (2R), цис-4; Пр. В30</p>

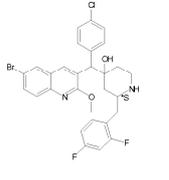
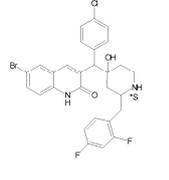
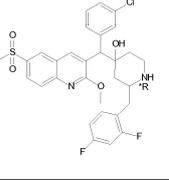
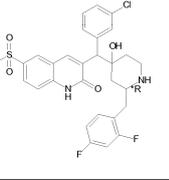
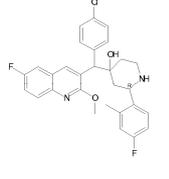
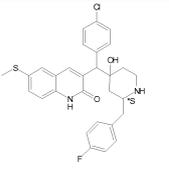
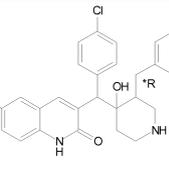
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 75%, EtOH 25% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 220; гидрохлорид; (2S), транс-4; Пр. В28</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 221; гидрохлорид; (2S), цис-3; Пр. В28</p> <p>Соед. 222; гидрохлорид; (2S), транс-2; Пр. В28</p> <p>Силикагель, 15-40 мкм, 90 г, DCM/MeOH/NH₄OH: 97/3/0,1 Соед. 223; гидрохлорид; (2S), цис-1; Пр. В28</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, 300 г, DCM/MeOH/NH₄OH: 95/5/0,1 Соед. 224; гидрохлорид; (2R), транс-2; Пр. В28</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 225; гидрохлорид; (2R), транс-3; Пр. В28</p>
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 20-45 мкм, 450 г MATREX), DCM 80%/cyclo 20% Соед. 226; (3S*), (B); Пр. В31</p> <p>Соед. 227; (3S*), (A); Пр. В31</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 20-45 мкм, 450 г MATREX), DCM 80%/Cyclo 20% Соед. 48; (3R*), (B); Пр. В31*</p> <p>Соед. 228; (3R*), (A); Пр. В31</p>
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы 20-45 мкм, 450 г MATREX), DCM 80%/cyclo 20% Соед. 49; гидрохлорид; (3S*), (A); Пр. В32*</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 20-45 мкм, 450 г MATREX), DCM 80%/cyclo 20% Соед. 229; гидрохлорид; (3R*), (B); Пр. В32</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм 20×250 мм), 3 мл/мин, 35°C, 100 бар, CO₂ 50%, MeOH 25% и iPrOH 25% Соед. 230; гидрохлорид; (2S*), цис-3; Пр. В28</p> <p>SiO₂, 15-40 мкм, 300 г, Cyclo/EtOAc от 95/5 до 85/15 Соед. 231; гидрохлорид; (2S*), транс-2; Пр. В28</p> <p>Соед. 232; гидрохлорид; (2S*), транс-1; Пр. В28</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), 3 мл/мин, 35°C, 100 бар, CO₂ 60%, MeOH 20% и iPrOH 20% Соед. 233; гидрохлорид; (2R*), цис-3; Пр. В28</p> <p>Силикагель, 15-40 мкм, 300 г, Cyclo/EtOAc 85/15 Соед. 234; гидрохлорид; (2R*), транс-1; Пр. В28</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), 3 мл/мин, 35°C, 100 бар, CO₂ 60%, MeOH 20% и iPrOH 20% Соед. 235; гидрохлорид; (2R*), цис-2; Пр. В28</p>

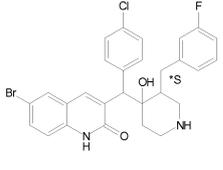
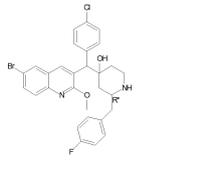
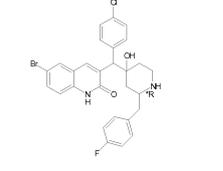
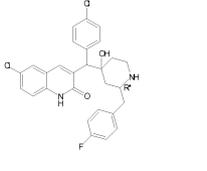
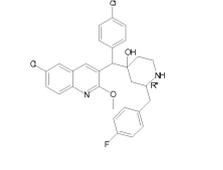
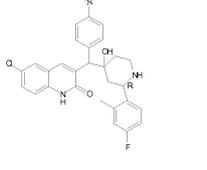
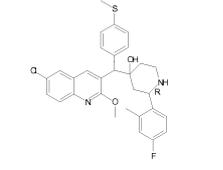
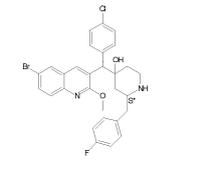
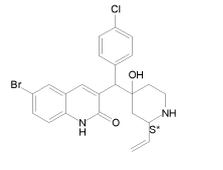
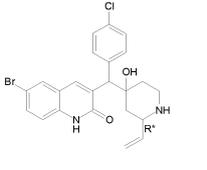
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 75%, EtOH 25% и iPA 0,3% (в MeOH) в изократическом режиме</p> <p>Соед. 236; гидрохлорид; (2R), транс-1; Пр. В28</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, iPrOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 237; гидрохлорид; (2R), транс-3; Пр. В28</p> <p>Соед. 238; гидрохлорид; (2R), транс-1; Пр. В28</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, iPrOH 30%</p> <p>Соед. 239; гидрохлорид; (2R), цис-4; Пр. В2</p> <p>Соед. 5; гидрохлорид; (2R), транс-3; Пр. В2*</p> <p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 60%, iPrOH 40%</p> <p>Соед. 240; гидрохлорид; (2R), цис-2; Пр. В2</p> <p>Соед. 241; гидрохлорид; (2R), транс-1; Пр. В2</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 70%, EtOH 15%, iPrOH 15% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 242; (2S), транс-1; Пр. В33</p> <p>Соед. 243; (2S), цис-2; Пр. В33</p> <p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 244; (2S), цис-3; Пр. В33</p> <p>Соед. 245; (2S), транс-4; Пр. В33</p>
	
<p>Силикагель (В6927, 20-45 мкм, 450 г, Cyclo/EtOAc 90/10)</p> <p>Соед. 246; (2R), цис-1; Пр. В20</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 65%, EtOH 35% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 247; (2S), транс-1; Пр. В1</p> <p>Соед. 248; (2S), транс-2; Пр. В1</p> <p>Соед. 249; (2S), цис-3; Пр. В1</p> <p>Соед. 250; (2S), цис-4; Пр. В1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, MeOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 251; (2S), цис-1; Пр. В30</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 50%, MeOH 50% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 252; (2S), транс-2; Пр. В30</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 65%, MeOH 35% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 253; (2S), транс-4; Пр. В30</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 15-45 мкм, 300 г MERCK), DCM 98%/EtOAc 2%</p> <p>Соед. 254; гидрохлорид; (2R*), (A); Пр. В3</p> <p>Соед. 255; гидрохлорид; (2R*), (B); Пр. В3</p>

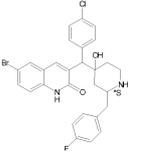
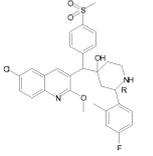
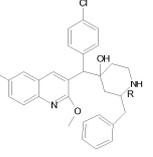
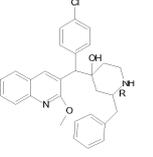
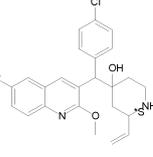
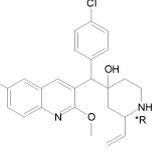
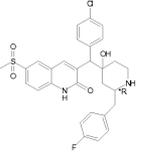
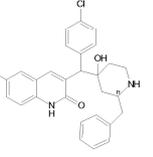
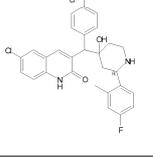
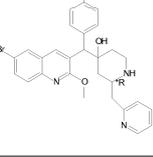
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г MERCK), DCM 98%/EtOAc 2%</p> <p>Соед. 256; (2R*), (A); Пр. B18</p> <p>Соед. 257; (2R*), (B); Пр. B18</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г MERCK), DCM 98%/EtOAc 2%</p> <p>Соед. 6; гидрохлорид; 41873312 (2S*), (A);</p> <p>Пр. B3*</p> <p>Соед. 258; гидрохлорид; (2S*), (B);</p> <p>Пр. B3</p>
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г MERCK), DCM 98%/EtOAc 2%</p> <p>Соед. 259; (2S*), (A); Пр. B18</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250x20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 65%, iPrOH 35%</p> <p>Соед. 260; (2R*), транс-1; Пр. B24</p> <p>Соед. 261; (2R*), цис-2; Пр. B24</p> <p>Соед. 262; (2R*), цис-4; Пр. B24</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 50%, MeOH 50% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 263; гидрохлорид; (2S), транс-2;</p> <p>Пр. B28</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 60%, EtOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 266; гидрохлорид; (2S), транс-4;</p> <p>Пр. B28</p>
<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 65%, MeOH 35% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 264; гидрохлорид; (2S), цис-3;</p> <p>Пр. B28</p> <p>Соед. 265; гидрохлорид; (2S), транс-4; Пр. B28</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 70%, EtOH 15% iPrOH 15% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 267; гидрохлорид; (2S), цис-2; Пр. B28</p> <p>Соед. 268; гидрохлорид; (2S), транс-1; Пр. B28</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 65%, EtOH 17,5% iPrOH 17,5% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 269; гидрохлорид; (2R), цис-4;</p> <p>Пр. B28</p> <p>Соед. 270; гидрохлорид; (2R), цис-3;</p> <p>Пр. B28</p> <p>Соед. 271; гидрохлорид; (2R), транс-2;</p> <p>Пр. B28</p> <p>Соед. 272; гидрохлорид; (2R), транс-1;</p> <p>Пр. B28</p>	<p>Силикагель, 15-40 мкм, 300 г, DCM/MeOH/NH₃OH: 97,5/2,5/0,1</p> <p>Соед. 273; (2R), цис-1; Пр. B30</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 60%, MeOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 274; (2R), цис-2; Пр. B30</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20x250 мм), CO₂ 60%, MeOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH)</p> <p>Соед. 275; (2R), транс-3; Пр. B30</p> <p>Соед. 276; (2R), транс-4; Пр. B30</p>

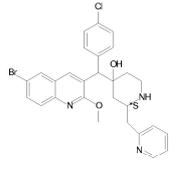
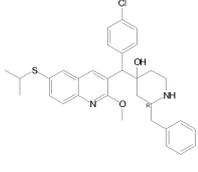
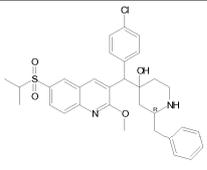
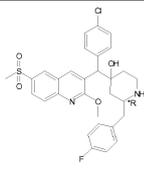
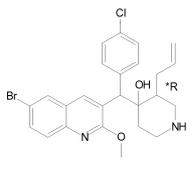
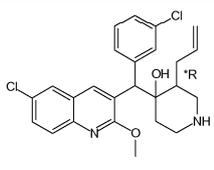
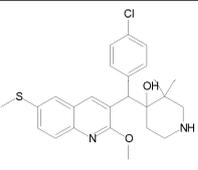
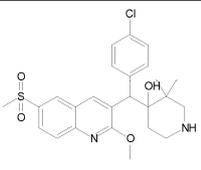
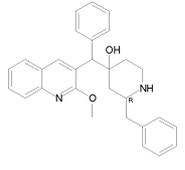
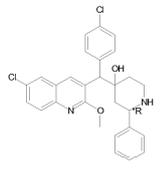
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 60%, MeOH 40% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 277; гидрохлорид; (2R), транс-4; Пр. В28 Соед. 278; гидрохлорид; (2R), транс-3; Пр. В28</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 65%, EtOH 35% и iPA 0,3% (в MeOH) Соед. 279; гидрохлорид; (2S), транс-2; Пр. В29 Соед. 280; гидрохлорид; (2S), транс-1; Пр. В29</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 65%, EtOH 35% Соед. 281; гидрохлорид; (2R*), цис-2; Пр. В26 Соед. 282; гидрохлорид; (2R*), цис-4; Пр. В26</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г MERCK), DCM 98%/EtOAc 2% Соед. 283; (3R*), (A); Пр. В31 Соед. 284; фумарат; (3R*), (B); Пр. В31</p>
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г MERCK), DCM 98%/EtOAc 2% Соед. 285; (3S*), (A); Пр. В27 Соед. 286; фумарат; (3S*), (B); Пр. В27</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 20-40 мкм, 450 г MERCK), Cyclo 90% EtOAc 10% Соед. 287; (2S*), (B); Пр. В20 Соед. 288; фумарат; (2S*), (A); Пр. В20</p>
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 20-40 мкм, 450 г MERCK), Cyclo 90%, EtOAc 10% Соед. 289; фумарат; (2R*), (A); Пр. В18 Соед. 290; (2R*), (B); Пр. В18</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г, MERCK), DCM 98%, EtOAc 2% Соед. 291; (3R*), (A); Пр. В31 Соед. 292; (3R*), (B); Пр. В31</p>
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г MERCK), DCM 98%, EtOAc 2% Соед. 293; (3S*), (A); Пр. В31 Соед. 294; (3S*), (B); Пр. В31</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 20-45 мкм, 450 г MERCK), Cyclo 90%, EtOAc 10% Соед. 295; гидрохлорид; (2R*), (A); Пр. В3 Соед. 296; гидрохлорид; (2R*), (B); Пр. В3</p>

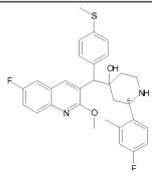
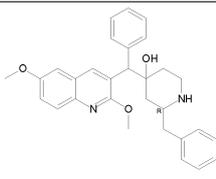
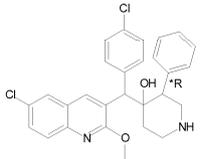
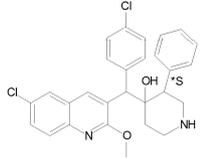
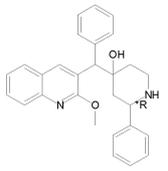
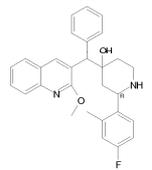
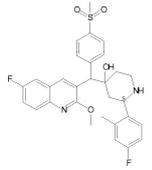
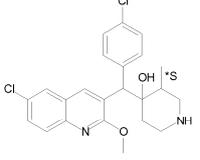
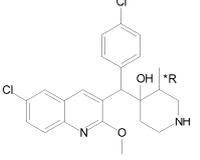
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (S10H с зернами неправильной формы, 20–45 мкм, 450 г MATREX), Cyclo 90%, EtOAc 10%</p> <p>Соед. 297; гидрохлорид; (2S*), (B); Пр. В3</p> <p>Соед. 298; гидрохлорид; (2S*), (A); Пр. В3</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, EtOH 30%</p> <p>Соед. 299; (2S*), транс-1; Пр. В33</p> <p>Соед. 300; (2S*), цис-2; Пр. В33</p> <p>Соед. 301; (2S*), цис-3; Пр. В33</p> <p>Соед. 302; (2S*), транс-4; Пр. В33</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 75%, iPrOH 12,5%</p> <p>Соед. 303; гидрохлорид; (2R), транс-3; Пр. В4</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 60%, MeOH 40%</p> <p>Соед. 304; гидрохлорид; (2R), транс-2; Пр. В4</p>	<p>SFC Chiralcel OD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, MeOH 30%</p> <p>Соед. 305; трифторацетат; (2S*), цис-2; Пр. В24</p> <p>Соед. 306; трифторацетат; (2S*), цис-1; Пр. В24</p>
	
<p>SFC Chiralcel OD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, MeOH 30%</p> <p>Соед. 307; гидрохлорид; (2S*), цис-2; Пр. В36</p> <p>Соед. 308; гидрохлорид; (2S*), цис-1; Пр. В36</p>	<p>SFC Chiralcel OD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, MeOH 30%</p> <p>Соед. 309; гидрохлорид; (2S*), цис-2; Пр. В36</p> <p>Соед. 310; гидрохлорид; (2S*), цис-1; Пр. В36</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, iPrOH 30%</p> <p>Соед. 311; гидрохлорид; (2S*), транс-4; Пр. В36</p> <p>Соед. 312; гидрохлорид; (2S*), транс-3; Пр. В36</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, EtOH 15%, iPrOH 15%</p> <p>Соед. 313; трифторацетат; (2R*), цис-4; Пр. В34</p> <p>Соед. 51; трифторацетат; (2R*), цис-3; Пр. В34*</p>	<p>SFC (Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, EtOH 15%, iPrOH 15%</p> <p>Соед. 314; гидрохлорид; (2R*), цис-4; Пр. В28</p> <p>Соед. 315; гидрохлорид; (2R*), цис-3; Пр. В28</p> <p>Соед. 316; гидрохлорид; (2R*), транс-1; Пр. В28.</p> <p>Соед. 317; гидрохлорид; (2R*), транс-2; Пр. В28.</p>
	

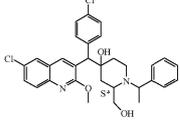
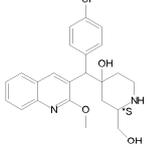
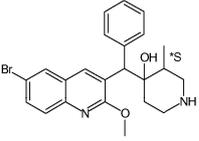
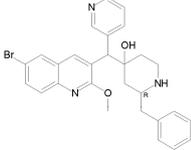
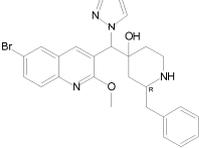
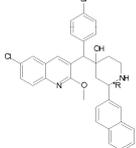
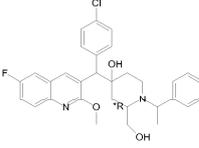
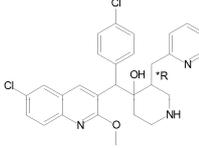
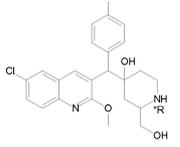
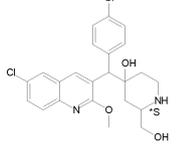
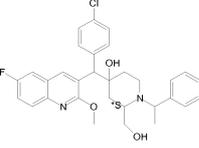
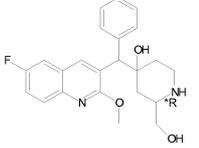
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, iPrOH 30%</p> <p>Соед. 50; трифторацетат; (2S*), цис-2; Пр. В33*</p> <p>Соед. 318; (2S*), цис-1; Пр. В33</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 60%, MeOH 40%</p> <p>Соед. 1; (2R), цис-1; Пр. В1*</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 75%, MeOH 12,5% iPrOH 12,5%</p> <p>Соед. 2; (2R), транс-2; Пр. В1*</p> <p>Со 3.; (2R), транс-3; Пр. В1*</p> <p>Соед. 4; (2R), цис-4; Пр. В1*</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, MeOH 15% iPrOH 15%</p> <p>Соед. 319; трифторацетат; (2S*), цис-2; Пр. В34</p> <p>Соед. 320; (2S*), цис-1; Пр. В34</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, MeOH 15% iPrOH 15%</p> <p>Соед. 321; гидрохлорид; (2S*), цис-2; Пр. В28</p> <p>Соед. 322; гидрохлорид; (2S*), цис-1; Пр. В28</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, EtOH 30%</p> <p>Соед. 323; гидрохлорид; (2S*), транс-4; Пр. В28</p> <p>Соед. 324; гидрохлорид; (2S*), транс-3; Пр. В28</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 80%, MeOH 20%</p> <p>Соед. 325; трифторацетат; (2R*), цис-3; Пр. В24</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, iPrOH 30%</p> <p>Соед. 326; трифторацетат; (2R*), цис-2; Пр. В24.</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 80%, MeOH 20%</p> <p>Соед. 327; гидрохлорид; (2R*), цис-3; Пр. В36</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, iPrOH 30%</p> <p>Соед. 328; гидрохлорид; (2R*), цис-2; Пр. В36</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0%; CO₂ 70%, iPrOH 30%</p> <p>Соед. 329; гидрохлорид; (2R*), транс-1; Пр. В26</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 60%, iPrOH 40%</p> <p>Соед. 330; фумарат; (2R), транс-1; Пр. В35</p> <p>Соед. 331; фумарат; (2R), транс-2; Пр. В35</p> <p>Соед. 332; фумарат; (2R), цис-3; Пр. В35</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, EtOH 30%</p> <p>Соед. 333; гидрохлорид; (2S*), цис-3; Пр. В26</p> <p>Соед. 334; гидрохлорид; (2S*), цис-2; Пр. В26</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 20-45 мкм, 450 г MATREX). Подвижной фазой (DCM 80%/cyclo 20%)</p> <p>Соед. 335; (3R*), (A); Пр. В32</p>

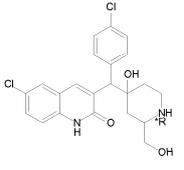
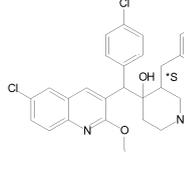
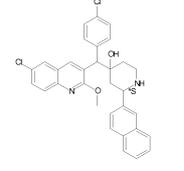
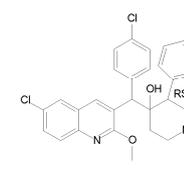
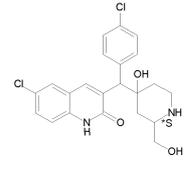
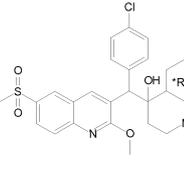
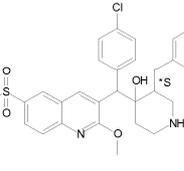
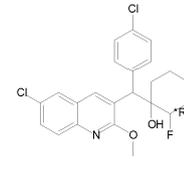
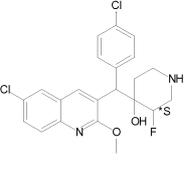
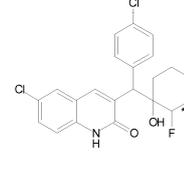
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 20-45 мкм, 450 г, MATREX), DCM 80%/сyкло 20%</p> <p>Соед. 336; (3S*), (B); Пр. B32</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 60%, EtOH 20%, iPrOH 20%</p> <p>Соед. 337; (2R*), транс-1; Пр. B25 Соед. 338; (2R*), цис-2; Пр. B25 Соед. 339; (2R*), транс-3; Пр. B25 Соед. 340; (2R*), цис-4; Пр. B25.</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 60%, EtOH 20%, iPrOH 20%</p> <p>Соед. 341; гидрохлорид; (2R*), цис-2; Пр. B26 Соед. 342; гидрохлорид; (2R*), цис-4; Пр. B26</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; градиент CO₂/ETIP от 80/20 до 60/40</p> <p>Соед. 343; гидрохлорид; (2R*), цис-4; Пр. B2 Соед. 344; гидрохлорид; (2R*), цис-2; Пр. B2</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; градиент CO₂/ETIP от 80/20 до 60/40</p> <p>Соед. 345; фумарат; (2R*), транс-1; Пр. B23 Соед. 346; фумарат; (2R*), цис-2; Пр. B23 Соед. 347; фумарат; (2R*), транс-3; Пр. B23 Соед. 348; фумарат; (2R*), цис-4; Пр. B23</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 60%, iPrOH 40%</p> <p>Соед. 349; гидрохлорид; (2R), транс-1; Пр. B2 Соед. 350; гидрохлорид; (2R), транс-2; Пр. B2</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 60%, iPrOH 40%</p> <p>Соед. 351; (2R), транс-1; Пр. B1 Соед. 352; (2R), транс-2; Пр. B1 Соед. 353; фумарат; (2R), цис-3; Пр. B1 Соед. 354; фумарат; (2R), цис-4; Пр. B1</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 80%, ETIP 20%</p> <p>Соед. 355; (2S*), цис-1; Пр. B25 Соед. 356; (2S*), цис-2; Пр. B25 Соед. 357; (2S*), транс-3; Пр. B25 Соед. 358; (2S*), транс-4; Пр. B25</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, EtOH 15%, iPrOH 15%</p> <p>Соед. 359; гидрохлорид; (2S*), (A); Пр. B6 Соед. 360; гидрохлорид; (2S*), (B); Пр. B6</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, EtOH 30%</p> <p>Соед. 361; гидрохлорид; (2R*), (A); Пр. B6 Соед. 362; гидрохлорид; (2R*), (B); Пр. B6</p>

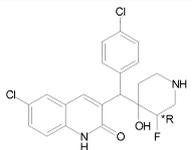
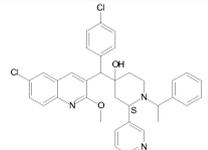
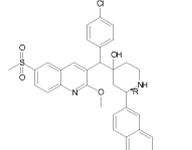
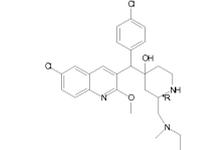
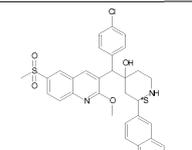
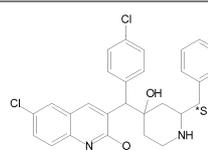
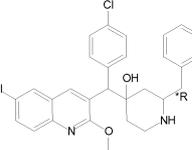
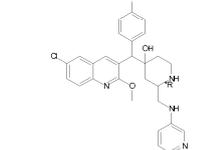
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 80%, ETIP 20%</p> <p>Соед. 363; гидрохлорид; (2S*),цис-1; Пр. В26</p> <p>Соед. 364; гидрохлорид; (2S*),транс-4; Пр. В26</p> <p>Соед. 365; гидрохлорид; (2S*),цис-2; Пр. В26</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 65%, EtOH 17,5%, iPrOH 17,5%</p> <p>Соед. 366; (2R),транс-1; Пр. В1</p> <p>Соед. 367; (2R),транс-2; Пр. В1</p> <p>Соед. 368; фумарат; (2R),цис-3; Пр. В1</p> <p>Соед. 369; фумарат; (2R),цис-4; Пр. В1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, EtOH 15%, iPrOH 15%</p> <p>Соед. 52; (2R),цис-1; Пр. В35*</p> <p>Соед. 53; (2R),цис-2; Пр. В35*</p> <p>Соед. 54; фумарат; (2R),транс-3; Пр. В35*</p> <p>Соед. 55; фумарат; (2R),транс-4; Пр. В35*</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (SiOH с зернами неправильной формы, 15-40 мкм, 300 г MERCK), DCM 98%, EtOAc 2%</p> <p>Соед. 370; (B); Пр. В1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, EtOH 15%, iPrOH 15%</p> <p>Соед. 371; (2S*), (A); Пр. В6</p> <p>Соед. 372; (2S*), (B); Пр. В6</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, EtOH 30%</p> <p>Соед. 373; (2R*), (A); Пр. В6</p> <p>Соед. 374; (2R*), (B); Пр. В6</p>
	
<p>Нормальная фаза SiOH с зернами неправильной формы (15-40 мкм, 300 г MERCK), NH₄OH 1%, 90% DCM, 10% MeOH</p> <p>Соед. 56; (2R*), цис-1; Пр. В36*</p> <p>Соед. 57; (2R*), цис-2; Пр. В36*</p>	<p>SFC Chiralpak ALPAK AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 70%, EtOH 15%, iPrOH 15%</p> <p>Соед. 375; гидрохлорид; (2R), цис-2; Пр. В36</p> <p>Соед. 376; гидрохлорид; (2R), цис-1; Пр. В36</p>
<p>Нормальная фаза SiOH с зернами неправильной формы (15-40 мкм, 300 г MERCK), NH₄OH 1%, 90% DCM, 10% MeOH</p> <p>Соед. 58; (2R*), транс-3; Пр. В36*</p> <p>Соед. 59; (2R*), транс-4; Пр. В36*</p>	
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 65%, EtOH 17,5%, iPrOH 17,5%</p> <p>Соед. 377; гидрохлорид; (2R), транс-2; Пр. В4</p> <p>Соед. 378; гидрохлорид; (2R), транс-1; Пр. В4</p>	<p>SFC SiOH с зернами неправильной формы (15-40 мкм, 300 г MERCK), Суclo 80%, EtOAc 20%</p> <p>Соед. 60; (2R*), цис-1; Пр. В37*</p> <p>Соед. 379; (2R*), цис-2; Пр. В37</p>

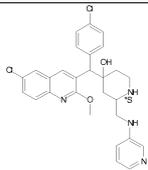
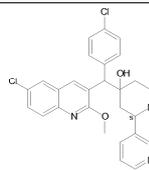
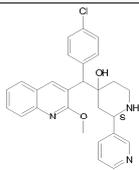
	
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография SiOH с зернами неправильной формы (15-40 мкм, 300 г MERCK), Сусло 80%, EtOAc 20%</p> <p>Соед. 380; фумарат; (2S*),цис-1; Пр. В37</p> <p>Соед. 381; (2S*),цис-2; Пр. В37</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 75%, MeOH 25%</p> <p>Соед. 382; (2R),цис-4; Пр. В33</p> <p>Соед. 383; (2R),цис-1; Пр. В33</p> <p>Соед. 384; (2R),транс-2; Пр. В33</p> <p>Соед. 385; (2R),транс-3; Пр. В33</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; CO₂ 75%, MeOH 25%</p> <p>Соед. 386; (2R),цис-1; Пр. В24</p> <p>Соед. 387; (2R),цис-4; Пр. В24</p>	<p>Силикагель (15-40 мкм, 300 г MERCK), NH₄OH 0,5%, 92% DCM, 8% MeOH</p> <p>Соед. 388; (2R*),цис-1; Пр. В24</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; 65% CO₂, 35% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 389; (2R*),транс-2; Пр. В24</p> <p>Соед. 390; (2R*),цис-3; Пр. В24</p> <p>Соед. 391; (2R*),транс-4; Пр. В24</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 70% CO₂, 30% iPrOH</p> <p>Соед. 392; (3R*), (A); Пр. В31</p> <p>Соед. 393; (3R*), (B); Пр. В31</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 70% CO₂, 30% iPrOH</p> <p>Соед. 394; (3R*), (A); Пр. В31</p> <p>Соед. 395; (3R*), (B); Пр. В31</p>
	
<p>SFC (Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 70% CO₂, 30% EtOH</p> <p>Соед. 62; (S1); Пр. В38*</p> <p>Соед. 396; (S2); Пр. В38</p>	<p>SFC (Chiralpak AD-H 5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 70% CO₂, 30% EtOH</p> <p>Соед. 397; (S1); Пр. В38</p> <p>Соед. 398; (S2); Пр. В38</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%; 60% CO₂, 40% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 399; фумарат; (2R),транс-1; Пр. В12</p> <p>Соед. 400; фумарат; (2R),транс-2; Пр. В12</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 65% CO₂, 35% EtOH</p> <p>Соед. 401; фумарат; (2R),цис-3; Пр. В12</p> <p>Соед. 402; фумарат; (2R),цис-4; Пр. В12</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 65% CO₂, 35% MeOH</p> <p>Соед. 403; фумарат; (2R*),цис-1; Пр. В1</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 65% CO₂, 35% EtOH</p> <p>Соед. 404; фумарат; (2R*),транс-2; Пр. В1</p> <p>Соед. 405; фумарат; (2R*),цис-3; Пр. В1</p>

	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0% iPA 0,3%, 75% CO₂, 25% EtOH Соед. 406; (2S), транс-1; Пр. В1 Соед. 407; (2S), транс-2; Пр. В1</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 65% CO₂, 35% iPrOH Соед. 408; фумарат; (2R), цис-1; Пр. В23</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 70% CO₂, 30% (EtOH 50%, iPrOH 50%) Соед. 409; фумарат; (3R*), (A); Пр. В31 Соед. 410; фумарат; (3R*), (B); Пр. В31</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 80% CO₂, 20% EtOH Соед. 411; фумарат; (3S*), (A); Пр. В27 Соед. 412; фумарат; (3S*), (B); Пр. В27</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 70% CO₂, 30% MeOH Соед. 413; фумарат; (2R*), цис-1; Пр. В10 Соед. 414; фумарат; (2R*), цис-2; Пр. В10</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 70% CO₂, 30% iPrOH Соед. 415; фумарат; (2R*), транс-1; Пр. В10</p>	<p>SFC Chiralpak AD- H (5 мкм 20 × 250 мм), CO₂ 65% EtOH 35% и iPA 0,3% (в MeOH) в изократическом режиме. Соед. 16; фумарат; (2S), транс-2; Пр. В10*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 20×250 мм), CO₂ 75% EtOH 25% и iPA 0,3% (в MeOH) в изократическом режиме. Соед. 416; фумарат; (2R), транс-1; Пр. В10</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 75% CO₂, 25% EtOH Соед. 417; (2S), транс-1; Пр. В1 Соед. 418; фумарат; (2S), цис-2; Пр. В1</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), iPA 0,3%, 60% CO₂, 40% EtOH Соед. 419; (2S), транс-2; Пр. В1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 25% CO₂, 75% MeOH Соед. 420; (3S*), (A); Пр. В27 Соед. 421; (3S*), (B); Пр. В27</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 60% CO₂, 40% iPrOH Соед. 422; (3R*), (A); Пр. В27 Соед. 423; (3R*), (B); Пр. В27</p>

	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), градиент от 0,3% iPA, 60% CO₂, 40% EtOH до 0,3% iPA, 60% CO₂, 40% EtOH</p> <p>Соед. 8; (1'S, 2S*), шис-2; Пр. В5* Соед. 9; (1'S, 2S*), шис-1; Пр. В5*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), градиент от 0,3% iPA, 60% CO₂, 40% EtOH до 0,3% iPA, 60% CO₂, 40% EtOH</p> <p>Соед. 10; (2S*), шис-2; Пр. В5* Соед. 424; (2S*), шис-1; Пр. В5</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), градиент от 0,3% iPA, 70% CO₂, 30% iPrOH до 0,3% iPA, 70% CO₂, 30% iPrOH</p> <p>Соед. 425; (3S*), (A); Пр. В27 Соед. 426; (3S*), (B); Пр. В27</p>	<p>Нормальная фаза на SiOH с зернами неправильной формы (20-45 мкм, 450 г MATREX); градиент от 0,1% NH₄OH, 99% DCM, 1% MeOH до 0,1% NH₄OH, 96% DCM, 4% MeOH</p> <p>Соед. 427; фумарат; (2R), шис-1; Пр. В35 Соед. 428; фумарат; (2R), шис-3; Пр. В35</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), градиент от 0,3% iPA, 75% CO₂, 25% MeOH до 0,3% iPA, 75% CO₂, 25% MeOH</p> <p>Соед. 67; фумарат; (2R), (A); Пр. В41* Соед. 429; фумарат; (2R), (B); Пр. В41.</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 60% CO₂, 40% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 430; фумарат; (2R*), транс-1; Пр. В1 Соед. 431; фумарат; (2R*), шис-2; Пр. В1 Соед. 432; фумарат; (2R*), шис/транс, 25/75; Пр. В1</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 3% iPA, 70% CO₂, 30% EtOH</p> <p>Соед. 13; (2R*), шис-1; Пр. В8* Соед. 14; (2R*), шис-2; Пр. В8*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 3% iPA, 60% CO₂, 40% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 433; (3R*), (A); Пр. В27 Соед. 434; (3R*), (B); Пр. В27</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 70% CO₂, 30% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 12; (2R*), шис-2; Пр. В7*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 70% CO₂, 30% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 435; (2S*), шис-1; Пр. В7</p>
	

<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 3% IPA, 80% CO₂, 20% IPA/PrOH Соед. 436; (2S*), транс-2; Пр. В8 Соед. 437; (2S*), шис-3; Пр. В8</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 70% CO₂, 30% EtOH Соед. 29; (2R*), шис-2; Пр. В17* Соед. 30; (2R*), шис-1; Пр. В17*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 70% CO₂, 30% (EtOH 50%, IPA/PrOH 50%) Соед. 20; (2R*), шис-1; Пр. В13*</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 60% CO₂, 40% (EtOH 50%, IPA/PrOH 50%) Соед. 438; (3S*), (A); Пр. В27 Соед. 439; (3S*), (B); Пр. В27</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 65% CO₂, 35% MeOH Соед. 440; (2S*), шис-1; Пр. В1 Соед. 441; (2S*), шис-2; Пр. В1 Соед. 442; фумарат; (2S*), транс-1; Пр. В1</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 70% CO₂, 30% MeOH Соед. 443; (3R*), (M1); Пр. В27 SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 65% CO₂, 35% MeOH Соед. 444; (3R*), (M3); Пр. В27 Соед. 445; (3R*), (M4); Пр. В27</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 70% CO₂, 30% (EtOH 50%, IPA/PrOH 50%) Соед. 446; (2S*), шис-2; Пр. В13</p>	<p>Силикагель (15-40 мкм, 30 г), 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH Соед. 65; (3R*), (A); Пр. В40* Соед. 66; (3R*), (B); Пр. В40*</p>
	
<p>Силикагель (Cartridge 15-40 мкм, 30 г), 0,5% NH₄OH, 95% DCM, 5% MeOH Соед. 447; (3S*), (A); Пр. В40 Соед. 448; (3S*), (B); Пр. В40.</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 75% CO₂, 25% (EtOH 50%, IPA/PrOH 50%) Соед. 449; (3R*), шис -2; Пр. В27</p>
<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 70% CO₂, 30% IPA/PrOH Соед. 450; (3R*), шис -3; Пр. В27 SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 75% CO₂, 25% MeOH Соед. 451; (3R*), транс-1; Пр. В27 SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 70% CO₂, 30% IPA/PrOH Соед. 452; (3R*), транс-2; Пр. В27</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 75% CO₂, 25% MeOH Соед. 449; (3R*), шис -2; Пр. В27 SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 70% CO₂, 30% IPA/PrOH Соед. 450; (3R*), шис -3; Пр. В27 SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 75% CO₂, 25% MeOH Соед. 451; (3R*), транс-1; Пр. В27 SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% IPA, 70% CO₂, 30% IPA/PrOH Соед. 452; (3R*), транс-2; Пр. В27</p>
	

<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 75% CO₂, 25% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 453; (3S*), цис-1; Пр. В27</p> <p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 70% CO₂, 30% iPrOH</p> <p>Соед. 454; (3S*), цис-4; Пр. В27</p> <p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 70% CO₂, 30% iPrOH</p> <p>Соед. 455; (3S*), транс-3; Пр. В27</p> <p>Соед. 456; (3S*), транс-4; Пр. В27</p>	<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 75% CO₂, 25% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 457; гидроклорид; (3S*), цис-1; Пр. В32</p>
	
<p>SFC Chiralpak IC (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 75% CO₂, 25% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 458; гидроклорид; (3R*), цис-2; Пр. В32</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 50% CO₂, 50% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 22; (2S), транс-2; Пр. В14*</p> <p>Соед. 23; (2S), цис-3; Пр. В14*</p> <p>Соед. 24; (2S), цис-4; Пр. В14*</p> <p>Соед. 21; (2S), транс-1; Пр. В14*</p>
	
<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 50% CO₂, 50% iPrOH</p> <p>Соед. 459; (2R*), цис-1; Пр. В24</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 55% CO₂, 45% iPrOH</p> <p>Соед. 460; (2R*), цис-2; Пр. В24</p> <p>Соед. 461; (2R*), транс-1; Пр. В24</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 50% CO₂, 50% iPrOH</p> <p>Соед. 462; (2R*), транс-2; Пр. В24</p>	<p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 60% CO₂, 40% EtOH</p> <p>Соед. 63; (2R*), цис-1; Пр. В39*</p> <p>Соед. 64; фумарат; (2R*), цис-2; Пр. В39*.</p>
	
<p>Нормальная фаза на SiOH с осринами неправильной формы (20-45 мкм, 450 г МАТРЕХ); градиент от 97% NH₄OH, 3% DCM, 0,1% MeOH до 93% NH₄OH, 7% DCM, 0,5% MeOH</p> <p>Соед. 463; (2S*), цис-1; Пр. В36</p> <p>Соед. 464; (2S*), цис-2; Пр. В36</p> <p>Соед. 465; (2S*), транс-3; Пр. В36</p> <p>SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250×20 мм), 0,3% iPA, 65% CO₂, 35% (EtOH 50%, iPrOH 50%)</p> <p>Соед. 466; (2S*), транс-4; Пр. В36</p>	<p>Силикагель, (15-40 мкм, 437 мг), Суclo/EtOAc 60/40</p> <p>Соед. 467; (2S*), цис-смесь 45/55; Пр. В37</p>
	

Силикагель, (15-40 мкм, 540 мг), Cyclo/EtOAc 60/40 Соед. 468; (2R*), цис-смесь 60/40; Пр. В37	Силикагель, (15-40 мкм, 400 г), от Cyclo 100 до Cyclo/EtOAc 90/10 Соед. 469; (2R*), цис; Пр. В39.
	
Силикагель, (15-40 мкм, 400 г), от Cyclo 100 до Cyclo/EtOAc 90/10) Соед. 470; (2S*), цис; Пр. В39.	SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250x20 мм), 0,3% iPA, 50% CO ₂ , 50% (EtOH 50%, iPrOH 50%) Соед. 471; (2S), цис-4; Пр. В16 Соед. 28; (2S), цис-3; Пр. В16*
	
SFC Chiralpak AD-H (5 мкм, 250x20 мм), 0,3% iPA, 50% CO ₂ , 50% (EtOH 50%, iPrOH 50%) Соед. 27; (2S), цис-3; Пр. В16*	

С. Аналитические способы.

С 1. LCMS.

Массу некоторых соединений регистрировали с помощью LCMS (жидкостная хроматография-масс-спектрометрия). Ниже описаны используемые способы.

Общая процедура А.

HPLC измерения осуществляли с применением системы Alliance HT 2795 (Waters), содержащей четвертичный насос с дегазатором, автодозатор, диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, колонку поддерживают при температуре 30°C. Поток из колонки разделялся для MS-спектрометра. MS-детектор был оснащен источником ионизации электрораспылением. Напряжение капиллярной иглы составляло 3 кВ, а температуру источника поддерживали на уровне 100°C на LCT (временнóлетный масс-спектрометр с интерфейсом Zspray™ от Waters - для способа 1) и 3,15 кВ при 110°C на ZQ™ (простой квадрупольный масс-спектрометр с интерфейсом Zspray™ от Waters - для способов 2 и 3). В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы обработки данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Общая методика В.

LC измерения осуществляли с применением системы UPLC (сверхэффективной жидкостной хроматографии) Acquity (Waters), содержащей бинарный насос с дегазатором, автодозатор, диодно-матричный детектор (DAD) и колонку, как указано в соответствующих способах ниже, колонку поддерживают при температуре 40°C. Поток из колонки направляли на MS-детектор. MS-детектор был оснащен источником ионизации электрораспылением. Напряжение капиллярной иглы составляло 3 кВ, и температуру в Quattro (тройном квадрупольном масс-спектрометре от Waters) поддерживали равной 130°C. В качестве газа-распылителя применяли азот. Сбор и обработку данных проводили с помощью системы обработки данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Метод 1.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Kromasil C18 (5 мкм, 4,6x150 мм) со скоростью потока 1,0 мл/мин. Использовали три подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил; подвижная фаза С: 0,2% муравьиной кислоты+99,8% воды сверхвысокой очистки) использовали для соблюдения условия градиента от 30% А, 40% В и 30% С (удерживание в течение 1 мин) до 100% В за 4 мин, 100% В в течение 5 мин и повторно уравнивали с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 5 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 900 за 0,8 с с использованием времени задержки 0,08 с между сканированиями.

Метод 2.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазовую HPLC выполняли на колонке X-Bridge C18 (3,5 мкм, 4,6x1000 мм) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 100% 7 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил); применяли для соблюдения условия градиента от 80% А, 20% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 10% А, 90% В в течение 4,5 мин, удержива-

ние при 10% А и 90% В в течение 4 мин и повторно уравнивали с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 10 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,4 с с использованием времени задержки 0,3 с между сканированиями.

Метод 3.

В дополнение к общей методике А: обращенно-фазовую HPLC проводили на колонке Sunfire C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) со скоростью потока 0,8 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 35% 6,5 мМ ацетат аммония+30% ацетонитрил+35% муравьиная кислота (2 мл/л); подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для соблюдения условия градиента от 100% А (удерживание в течение 1 мин) до 100% В в течение 4 мин, удерживание при 100% В при скорости потока 1,2 мл/мин в течение 4 мин и повторно уравнивали с исходными условиями в течение 3 мин. Использовали объем вводимой пробы 10 мкл. Режим положительной ионизации использовали с четырьмя различными напряжениями на конусе (20, 40, 50, 55 В). Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,4 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 4.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Waters Acquity VEN (мостиковый гибрид этилсилоксана/силикагеля) C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,35 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 90% А и 10% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В, удерживание в течение 2 мин и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 5.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Waters Acquity VEN (мостиковый гибрид этилсилоксана/силикагеля) C18 (1,7 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,35 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 90% А и 10% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В, удерживание в течение 2 мин, и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжения на конусе составляли 20, 30, 45, 60 В для режима положительной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 6.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,40 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 72% А и 28% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В за 3,5 мин, удерживание в течение 2 мин и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 7.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,40 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 72% А и 28% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В за 3,5 мин, удерживание в течение 2 мин и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжения на конусе составляли 20, 30, 45, 60 В для режима положительной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 8.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC проводили на колонке Thermo Hypersil Gold C18 (1,9 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,50 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 40% А и 60% В (удерживание в течение 0,5 мин до 5% А и 92% В за 3,5 мин, удерживание в течение 2 мин, и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 9.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC выполняли на колонке Waters HSS (высокопрочный диоксид кремния) C18 (1,8 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,40 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 72% А и 28% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 8% А и 92% В за 3,5 мин, удерживание в течение 2 мин и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,5 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Метод 10.

В дополнение к общей методике В: обращенно-фазовую UPLC выполняли на колонке Waters HSS (высокопрочный диоксид кремния) C18 (1,8 мкм, 2,1×100 мм) со скоростью потока 0,40 мл/мин. Две подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммония/5% ацетонитрил; подвижная фаза В: 100% ацетонитрил) использовали для выполнения условия градиента от 50% А и 50% В (удерживание в течение 0,5 мин) до 3% А и 92% В за 3,5 мин, удерживание в течение 4,5 мин и возвращение к начальным условиям через 0,5 мин, удерживание в течение 1,0 мин. Использовали объем вводимой пробы 2 мкл. Напряжение на конусе составляло 20 В для режима положительной и отрицательной ионизации. Масс-спектры получали сканированием от 100 до 1000 за 0,2 с с использованием времени задержки 0,1 с между сканированиями.

Если соединение является смесью изомеров, которые дают различные пики в способе LCMS, то в таблице LCMS приводится только время удерживания основного компонента.

В следующей таблице данные LCMS приводятся как (MН⁺), протонированный молекулярный ион (свободного основания), и время удерживания (Rt, в минутах).

С2. Оптическое вращение.

Оптическое вращение измеряли с использованием поляриметра.

$[\alpha]_D^{20}$ указывает на оптическое вращение, измеренное со светом при длине волны D-линии натрия (589 нм) при температуре 20°C. Длина оптического пути кюветы составляет 1 дм. Далее указаны $[\alpha]_D^{20}$ значения температуры, концентрации и растворителя раствора, использованного для измерения оптического вращения.

С3. Точки плавления.

Для некоторых соединений точки плавления получали с помощью столика Кофлера, состоящего из нагреваемой пластины с линейным температурным градиентом, скользящего указателя и температурной шкалы в градусах Цельсия.

Таблица 2

№	Оптическое вращение $[\alpha]_D^{20}$	T _{пл} (°C) (Kofler)	Вр. уд.	(MН ⁺)	LCMS способ
25		154	5,91	567	1
26		238	5,77	567	1
68			5,67	629	3
69			5,47	629	3
70	+116,21° (589 нм, с 0,3485% масса/объем, DMF, 20°C)	112	4,53	553	5
31	-210,78° (589 нм, с 0,3525% масса/объем, DMF, 20°C)	183	4,21	553	9
71	-133,33° (589 нм, с 0,3075% масса/объем, DMF, 20°C)	138	4,49	553	5
32	+132,57° (589 нм, с 0,307% масса/объем, DMF, 20°C)		4,5	553	5
72	+92,09° (589 нм, с 0,493% масса/объем, DMF, 20°C)		3,56	519	7
73	-104,74° (589 нм, с 0,2635% масса/объем, DMF, 20°C)		3,48	519	7
74	-226,18° (589 нм, с 0,3935% масса/объем, DMF, 20°C)	157	3,59	519	7

038350

75		192	5,4	641	7
76		148	5,36	641	7
77	-108,52° (589 нм, с 0,399% масса/объем, DMF, 20°C)	155	4,21	553	6
78	+132,15° (589 нм, с 0,311% масса/объем, DMF, 20°C)	130	4,18	553	6
79	-141,91° (589 нм, с 0,241% масса/объем, DMF, 20°C)		4,14	551	6
33	+232,66° (589 нм, с 0,297% масса/объем, DMF, 20°C)	177	4,28	551	6
80			3,95	550	4
81		233	3,02	537	6
82		230	4,11	565	6
83		219	4,08	567	6
19			3,68	473	6
84		238	3,34	551	6
17			4,77	567	6
35	+77,49° (589 нм, с 0,422% масса/объем, DMF, 20°C)	145	4,6	553	6
34	-188,97° (589 нм, с 0,435% масса/объем, DMF, 20°C)	152	4,71	553	6
85		>260	3,19	539	6
86		>260	3,54	539	6
87		227	5,08	569	6
88		194	5,91	569	4
89			4,75	569	6
36		120	3,6	550	6
15		220	3,74	550	6
90	+123,45° (589 нм, DMF, 20°C)	140	4,26	519	6
91	-312,78° (589 нм, DMF, 20°C)	214	4,42	519	6
92	-168,5° (589 нм, DMF, 20°C)	114	4,4	519	6
93	+170,91° (589 нм, DMF, 20°C)	>250	4,44	519	6
37		107	3,91	507	9
94		168	4,61	507	6
95	+67,75° (589 нм, с 0,276% масса/объем, DMF, 20°C)		5,02	507	4
96		114	3,88	507	9
97		120	1,12	551	8
38		130	3,02	551	9
98	+175,98° (589 нм, с 0,358% масса/объем, DMF, 20°C)		4,58	565	6
99	-277,47° (589 нм, с 0,435% масса/объем, DMF, 20°C)	214	4,61	565	6
100	-172,22° (589 нм, с 0,36% масса/объем, DMF, 20°C)	143	4,65	565	6
101			3,71	565	9
102		145	3,04	597	9
103		135	2,8	597	9
104	+77,22° (589 нм, с 0,259% масса/объем, DMF, 20°C)	160	4,65	571	9
105	-200,57° (589 нм, с 0,348% масса/объем, DMF, 20°C)	149	4,57	571	9
106	+7,14° (589 нм, с 0,364% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,92	557	4
107			4,24	555	4
7	+78,57° (589 нм, с 0,224% масса/объем, DMF, 20°C)		3,96	557	4
108	+129,48° (589 нм, с 0,363% масса/объем, DMF, 20°C)		4,57	571	9

109			3,83	575	4
110	-59,06° (589 нм, с 0,254% масса/объем, DMF, 20°C)		3,95	557	4
111	+185,84° (589 нм, с 0,353% масса/объем, DMF, 20°C)	111	5,05	589	4
39	-115,3° (589 нм, с 0,3365% масса/объем, DMF, 20°C)	106	4,98	589	4
112	+78,52° (589 нм, с 0,284% масса/объем, DMF, 20°C)	124	5,24	589	4
113	-178,74° (589 нм, с 0,334% масса/объем, DMF, 20°C)	130	5,07	589	4
114			3,9	553	9
115			4,39	542	4
116		153	4,26	544	4
41			3,9	553	9
117			3,82	553	9
118			2,48	517	4
119		215	1,76	537	9
120	-109,96° (589 нм, с 0,281% масса/объем, DMF, 20°C)		5,33	537	2
121		>260	3,93	539	4
122		>260	3,96	539	4
123	-182,89° (589 нм, с 0,339% масса/объем, DMF, 20°C)	210	3,33	477	9
11	+189,15° (589 нм, с 0,3225% масса/объем, DMF, 20°C)	143	3,34	477	9
124	-203,73° (589 нм, с 0,295% масса/объем, DMF, 20°C)	164	3,32	477	9
125	+183° (589 нм, с 0,3235% масса/объем, DMF, 20°C)	210	3,32	477	9
126		>260	2,96	575	9
127		>260	3,09	575	9
40	+48,62° (589 нм, с 0,3435% масса/объем, DMF, 20°C)	224	3,74	575	4
128			3,84	539	4
129		240	3,39	463	4
130		200	3,44	463	4
131		241	3,45	463	4
132		244	3,39	463	4
133	-57,52° (589 нм, с 0,412% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,81	575	4
134	+32,2° (589 нм, с 0,1615% масса/объем, DMF, 20°C)	233	4,04	575	4
135		>250	3,49	557	9
136		>250	3,26	557	9
137		>250	3,26	557	9
138		>250	3,06	557	9
139		130	3,66	509	9
140			3,6	509	9
141		155	3,35	405	9
142		190	3,43	485	9
143		>250	3,44	557	9
144		>250	3,2	557	9
145		>250	3,2	557	9
146		>250	3	557	9
147			4,19	537	9
148			4,22	537	9
149		178	4,85	571	9
150		184	4,52	571	9
151		156	4,89	571	9

038350

152		170	4,65	571	9
153	+63,31° (589 нм, с 0,387% масса/объем, DMF, 20°C)	183	2,54	503	4
154	+63,19° (589 нм, с 0,288% масса/объем, DMF, 20°C)	250	2,94	503	4
155	-67,85° (589 нм, с 0,3095% масса/объем, DMF, 20°C)	194	2,65	503	4
156	-128,4° (589 нм, с 0,3715% масса/объем, DMF, 20°C)	254	2,94	503	4
157	+85,21° (589 нм, с 0,311% масса/объем, DMF, 20°C)	100	2,28	517	9
158	-202,71° (589 нм, с 0,295% масса/объем, DMF, 20°C)	198	2,53	517	9
159		>250	3,05	555	4
42		>250	3,44	555	4
160		>250	3,99	523	4
161		>250	3,8	523	4
162		>250	3,78	523	4
163			4,24	537	9
164		170	4,55	537	9
165		168	4,57	537	9
166		168	5,01	537	4
167			3,74	503	9
168		169	3,79	503	9
169		169	4,15	503	9
170		176	4,1	503	9
171		161	3,29	569	9
172		170	3,11	569	9
173			4,7	571	9
174		171	3,79	523	4
175		194	4,05	523	4
176		192	3,78	523	4
177		>250	4,01	523	4
178		>250	3,7	489	4
179		>250	3,52	489	4
180		186	3,75	489	4
181		173	3,52	489	4
182	-5,55° (589 нм, с 0,3605% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,58	489	4
183	-93,86° (589 нм, с 0,3175% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,72	489	4
184		172	2,71	535	9
185		162	3,17	535	9
186		166	2,88	535	9
187		167	3,1	535	9
188	-129,97° (589 нм, с 0,397% масса/объем, DMF, 20°C)		3,99	555	9
189	+286,5° (589 нм, с 0,4185% масса/объем, DMF, 20°C)	160	3,95	555	9
190	+143,71° (589 нм, с 0,318% масса/объем, DMF, 20°C)		4	555	9
191	-281,85° (589 нм, с 0,336% масса/объем, DMF, 20°C)	162	3,94	555	9
192	-16,33° (589 нм, с 0,3735% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,69	523	4
43	-94,13° (589 нм, с 0,4685% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,84	523	4
193	+23,43° (589 нм, с 0,397% масса/объем, DMF, 20°C)	147	4,18	537	9
61	-153,89° (589 нм, с 0,3535% масса/объем, DMF, 20°C)	141	4,06	537	9

194	+109,12° (589 нм, с 0,34% масса/объем, DMF, 20°C)	149	4,42	537	9
195	+50,76° (589 нм, с 0,461% масса/объем, DMF, 20°C)	153	3,8	503	9
196	+163,61° (589 нм, с 0,2995% масса/объем, DMF, 20°C)		4,11	503	9
197	-195,04° (589 нм, с 0,282% масса/объем, DMF, 20°C)	138	3,78	503	9
198	-173,72° (589 нм, с 0,293% масса/объем, DMF, 20°C)	187	4,16	503	9
199	-61,7° (589 нм, с 0,4895% масса/объем, DMF, 20°C)	192	3,13	569	9
200	+171,12° (589 нм, с 0,4225% масса/объем, DMF, 20°C)	187	3,34	569	9
201	+130,34° (589 нм, с 0,267% масса/объем, DMF, 20°C)	195	3,52	569	9
202	-131,7° (589 нм, с 0,265% масса/объем, DMF, 20°C)	186	3,61	569	9
203	-72,45° (589 нм, с 0,363% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,7	541	4
204	+38,18° (589 нм, с 0,4165% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,93	541	4
205	-53,25° (589 нм, с 0,4% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	2,98	573	4
206	+31,72° (589 нм, с 0,476% масса/объем, DMF, 20°C)	245	3,13	573	4
207	-73,96° (589 нм, с 0,3975% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,39	573	4
208	+38,88° (589 нм, с 0,2855% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,31	573	4
209	+111,67° (589 нм, с 0,3385% масса/объем, DMF, 20°C)		2,98	587	9
210	-180,75° (589 нм, с 0,3325% масса/объем, DMF, 20°C)		3,04	587	9
211	-113,84° (589 нм, с 0,419% масса/объем, DMF, 20°C)	150	2,98	587	9
212	+71,23° (589 нм, с 0,2485% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,39	573	4
213	-27,33° (589 нм, с 0,3% масса/объем, DMF, 20°C)		3,12	573	4
214	+58,16° (589 нм, с 0,392% масса/объем, DMF, 20°C)	213	2,99	573	4
215	-43,95° (589 нм, с 0,43% масса/объем, DMF, 20°C)		3,29	573	4
44	+46,5° (589 нм, с 0,329% масса/объем, DMF, 20°C)	148	3,12	569	9
45	-162,08° (589 нм, с 0,327% масса/объем, DMF, 20°C)	160	3,3	569	9
46	+126,22° (589 нм, с 0,286% масса/объем, DMF, 20°C)	145	3,6	569	9
47	-141,92° (589 нм, с 0,291% масса/объем, DMF, 20°C)	174	3,51	569	9
216	-164,98° (589 нм, с 0,277% масса/объем, DMF, 20°C)	152	3,53	569	9

217	-169,84° (589 нм, с 0,368% масса/объем, DMF, 20°C)	169	3,35	569	9
218	+66,54° (589 нм, с 0,272% масса/объем, DMF, 20°C)	174	3,13	569	9
219	+105,06° (589 нм, с 0,336% масса/объем, DMF, 20°C)	156	3,61	569	9
220	-27,88° (589 нм, с 0,452% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,09	555	4
221	+33,44° (589 нм, с 0,311% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,49	555	4
222	+30,1° (589 нм, с 0,4485% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,08	555	4
223	+72,28° (589 нм, с 0,368% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,09	555	4
224	-95,7° (589 нм, с 0,3835% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,46	555	4
225	-25,06° (589 нм, с 0,423% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,07	555	4
226	+198,48° (589 нм, с 0,394% масса/объем, DMF, 20°C)	221	3,91	571	9
227	-41,67° (589 нм, с 0,312% масса/объем, DMF, 20°C)	196	4,08	572	9
48	-207,64° (589 нм, с 0,275% масса/объем, DMF, 20°C)	221	3,88	571	9
228	+41,36° (589 нм, с 0,295% масса/объем, DMF, 20°C)	196	4,1	571	9
49		183	4,09	557	4
229	-114,24° (589 нм, с 0,344% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,92	557	4
230	-32,93° (589 нм, с 0,1154% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,82	491	4
231	+107,46° (589 нм, с 0,228% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,92	491	4
232	+19,57° (589 нм, с 0,1022% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,64	491	4
233	+25,99° (589 нм, с 0,277% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,82	491	4
234	-29,57° (589 нм, с 0,1116% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,64	491	4
235	-46,73° (589 нм, с 0,0749% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,4	491	4
236		>250	3,06	520	4
237	-100,34° (589 нм, с 0,294% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,16	521	4
238	-38,06° (589 нм, с 0,31% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	2,81	521	4
239		>250	3,94	493	4
5		>250	3,93	103	4
240		>250	3,67	493	4
241		>250	3,78	493	4
242	+235,76° (589 нм, с 0,302% масса/объем, DMF, 20°C)		4,3	537	9
243	-89,78° (589 нм, с 0,186% масса/объем, DMF, 20°C)	140	3,16	553	9
244	+217,8° (589 нм, с 0,337% масса/объем, DMF, 20°C)	205	4,58	537	9

038350

245	-98,05° (589 нм, с 0,257% масса/объем, DMF, 20°C)	147	4,28	537	9
246		100	2,38	468	4
247	+144,41° (589 нм, с 0,286% масса/объем, DMF, 20°C)	132	4,05	537	9
248	-53,47° (589 нм, с 0,303% масса/объем, DMF, 20°C)	134	4,16	537	9
249	+136,02° (589 нм, с 0,2485% масса/объем, DMF, 20°C)	178	4,2	537	9
250	-148,58° (589 нм, с 0,2645% масса/объем, DMF, 20°C)	125	4,42	537	9
251	+115,43° (589 нм, с 0,324% масса/объем, DMF, 20°C)	183	3,08	535	9
252	-35,99° (589 нм, с 0,439% масса/объем, DMF, 20°C)	152	2,71	535	9
253	+136,81° (589 нм, с 0,432% масса/объем, DMF, 20°C)	167	2,88	535	9
254	+40,58° (589 нм, с 0,067% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,54	545	4
255	-42,8° (589 нм, с 0,0514% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	4	545	4
256	+153,1° (589 нм, с 0,258% масса/объем, DMF, 20°C)	118	4,63	559	9
257	-181,51° (589 нм, с 0,292% масса/объем, DMF, 20°C)	108	4,57	559	9
6		>250	3,94	545	4
258	-64,24° (589 нм, с 0,0576% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,58	545	4
259	+186,75° (589 нм, с 0,302% масса/объем, DMF, 20°C)	168	4,63	559	9
260	+154,66° (589 нм, с 0,247% масса/объем, DMF, 20°C)	104	3,7	537	9
261	+298,07° (589 нм, с 0,2845% масса/объем, DMF, 20°C)	122	3,81	537	9
262	-142,69° (589 нм, с 0,253% масса/объем, DMF, 20°C)	94	3,83	537	9
263	+35,09° (589 нм, с 0,2565% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	2,61	521	4
264	+30,18° (589 нм, с 0,275% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,02	521	4
265	+98,69° (589 нм, с 0,306% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	2,94	521	4
266	+10,59° (589 нм, с 0,34% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,5	523	4
267	+28,99° (589 нм, с 0,276% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,86	539	4
268	+98,19° (589 нм, с 0,3035% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,72	523	4
269	-67,05° (589 нм, с 0,349% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	2,94	555	4
270	-43,13° (589 нм, с 0,2365% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,29	555	4
271	-105,62° (589 нм, с 0,267% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,19	555	4
272	-36,69° (589 нм, с 0,357% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	2,85	555	4

038350

273	-206,07° (589 нм, с 0,2635% масса/объем, DMF, 20°C)	204	4,58	537	9
274			4,56	537	9
275	+95,58° (589 нм, с 0,407% масса/объем, DMF, 20°C)	140	4,26	537	9
276	-246,45° (589 нм, с 0,31% масса/объем, DMF, 20°C)		4,29	537	9
277	-96,53° (589 нм, с 0,259% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,73	523	4
278	-16,47° (589 нм, с 0,3035% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,51	523	4
279		>250	3,37	523	4
280	+91,43° (589 нм, с 0,28% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,49	523	4
281	+42,67° (589 нм, с 0,3% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,5	523	4
282	-78,27° (589 нм, с 0,382% масса/объем, DMF, 20°C)	206	3,35	523	4
283	+54,55° (589 нм, с 0,297% масса/объем, DMF, 20°C)	184	3,84	537	9
284	-180,15° (589 нм, с 0,393% масса/объем, DMF, 20°C)	163	3,73	537	9
285	-57,81° (589 нм, с 0,384% масса/объем, DMF, 20°C)	184	3,78	537	9
286	+190,64° (589 нм, с 0,299% масса/объем, DMF, 20°C)	177	3,74	537	9
287	+255,83° (589 нм, с 0,283% масса/объем, DMF, 20°C)	185	4,26	525	9
288	-139,37° (589 нм, с 0,287% масса/объем, DMF, 20°C)	150	4,2	525	9
289	+139,65° (589 нм, с 0,401% масса/объем, DMF, 20°C)	150	4,18	525	9
290	-253,69° (589 нм, с 0,298% масса/объем, DMF, 20°C)	185	4,29	525	9
291	+34,21° (589 нм, с 0,342% масса/объем, DMF, 20°C)	150	2,91	569	9
292	-172,52° (589 нм, с 0,262% масса/объем, DMF, 20°C)	150	2,97	610	9
293	-31,14° (589 нм, с 0,411% масса/объем, DMF, 20°C)	150	2,9	569	9
294	+175,47° (589 нм, с 0,322% масса/объем, DMF, 20°C)	150	2,96	610	9
295	+61,22° (589 нм, с 0,294% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,49	511	4
296	-42,04° (589 нм, с 0,3235% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,88	511	4
297	+35,65° (589 нм, с 0,2805% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,88	511	4
298	-61,26° (589 нм, с 0,302% масса/объем, DMF, 20°C)	>250	3,49	511	4
299	+206,14° (589 нм, с 0,342% масса/объем, DMF, 20°C)	110	3,76	537	9
300	+185,42° (589 нм, с 0,295% масса/объем, DMF, 20°C)	90	3,87	537	9

301	-233,7° (589 нм, с 0,3175% масса/объем, DMF, 20°C)	170	3,8	537	9
302	-118,37° (589 нм, с 0,283% масса/объем, DMF, 20°C)	120	3,72	537	9
303		>250	3,78	511	4
304		>250	3,59	511	4
305	+80,67° (589 нм, с 0,269% масса/объем, DMF, 20°C)	133	2,95	587	9
306	-75,99° (589 нм, с 0,2645% масса/объем, DMF, 20°C)	157	3,06	587	9
307	+50,35° (589 нм, с 0,286% масса/объем, DMF, 20°C)	232	2,76	573	4
308	-31,76° (589 нм, с 0,2645% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,08	573	4
309	+85,04° (589 нм, с 0,254% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,42	541	4
310	-30,37° (589 нм, с 0,349% масса/объем, DMF, 20°C)	126	3,59	541	4
311	-45,25° (589 нм, с 0,263% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,46	541	4
312		>260	3,57	541	4
313	+100° (589 нм, с 0,25% масса/объем, DMF, 20°C)	147	4,34	589	9
51	-101,43° (589 нм, с 0,28% масса/объем, DMF, 20°C)	176	4,35	589	9
314	+39,29° (589 нм, с 0,3385% масса/объем, DMF, 20°C)	234	3,69	575	4
315	-69,76° (589 нм, с 0,3125% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,54	575	4
316	+45,65° (589 нм, с 0,23% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,57	575	4
317		>260	3,68	575	4
50	+109,94° (589 нм, с 0,322% масса/объем, DMF, 20°C)	208	4,01	555	9
318	-243,94° (589 нм, с 0,264% масса/объем, DMF, 20°C)	133	4,03	555	9
1	-153,8° (589 нм, с 0,342% масса/объем, DMF, 20°C)		4,79	525	9
2	+76,76° (589 нм, с 0,37% масса/объем, DMF, 20°C)	126	4,53	525	9
3	-182,79° (589 нм, с 0,3835% масса/объем, DMF, 20°C)	146	4,5	525	9
4	+140,04° (589 нм, с 0,2835% масса/объем, DMF, 20°C)		4,76	525	9
319	+103,95° (589 нм, с 0,329% масса/объем, DMF, 20°C)	169	4,36	589	9
320	-188,97° (589 нм, с 0,3625% масса/объем, DMF, 20°C)	159	4,34	589	9
321	+70,56° (589 нм, с 0,3685% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,55	575	4
322	-37,96° (589 нм, с 0,3925% масса/объем, DMF, 20°C)	248	3,71	575	4
323	-46,53° (589 нм, с 0,303% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,57	575	4

324	+83,03° (589 нм, с 0,2505% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,69	575	4
325	-73,27° (589 нм, с 0,318% масса/объем, DMF, 20°C)	144	2,96	587	9
326	+71,7° (589 нм, с 0,3975% масса/объем, DMF, 20°C)	166	3,07	587	9
327	-52,79° (589 нм, с 0,3675% масса/объем, DMF, 20°C)	248	2,76	573	4
328	+29,8° (589 нм, с 0,2685% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,08	573	4
329	+41,8° (589 нм, с 0,244% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,46	541	4
330	+28,89° (589 нм, с 0,27% масса/объем, DMF, 20°C)	170	4,07	509	9
331	-89,4° (589 нм, с 0,3255% масса/объем, DMF, 20°C)	166	4,08	509	9
332	-89,97° (589 нм, с 0,289% масса/объем, DMF, 20°C)	164	4,39	509	9
333	-37° (589 нм, с 0,327% масса/объем, DMF, 20°C)		3,4	523	4
334	+69,77° (589 нм, с 0,354% масса/объем, DMF, 20°C)	232	3,38	523	4
335	Вращение: 0	180	3,62	226	4
336	+84,24° (589 нм, с 0,311% масса/объем, DMF, 20°C)		3,54	557	4
337	+121,82° (589 нм, с 0,307% масса/объем, DMF, 20°C)	186	4,01	571	9
338	+228,63° (589 нм, с 0,255% масса/объем, DMF, 20°C)	198	4,15	571	9
339		176	4,03	571	9
340	-121,01° (589 нм, с 0,276% масса/объем, DMF, 20°C)	132	4,17	571	9
341	+35,29° (589 нм, с 0,136% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,66	557	4
342	-66,76° (589 нм, с 0,3655% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,49	557	4
343		>250	3,42	511	4
344		>250	3,59	511	4
345	+66,41° (589 нм, с 0,262% масса/объем, DMF, 20°C)	152-154	3,92	525	9
346	+120,83° (589 нм, с 0,36% масса/объем, DMF, 20°C)	151-153	4,02	525	9
347	-117,61° (589 нм, с 0,301% масса/объем, DMF, 20°C)	148-150	3,93	525	9
348	-98,33° (589 нм, с 0,3% масса/объем, DMF, 20°C)	145	4,06	525	9
349		>250	3,57	523	4
350		>250	3,7	523	4
351		128-130	4,39	537	9
352		123-125	4,23	537	9
353		166-168	4,63	537	9
354		168-170	4,49	537	9
355	-225,37° (589 нм, с 0,339% масса/объем, DMF, 20°C)	190	4,17	571	9
356	+129,45° (589 нм, с 0,2835% масса/объем, DMF, 20°C)	98	4,2	571	9
357		104	4,05	571	9

358	-110,02° (589 нм, с 0,2945% масса/объем, DMF, 20°C)	138	4,07	571	9
359	+24,72° (589 нм, с 0,267% масса/объем, DMF, 20°C)		3,26	475	4
360	-35,65° (589 нм, с 0,345% масса/объем, DMF, 20°C)		3,33	475	4
361	+40,13° (589 нм, с 0,309% масса/объем, DMF, 20°C)		3,33	475	4
362	-23,46° (589 нм, с 0,2515% масса/объем, DMF, 20°C)		3,26	475	4
363	-40,04° (589 нм, с 0,1124% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,61	557	4
364	-34,57° (589 нм, с 0,269% масса/объем, DMF, 20°C)	>260	3,51	557	4
365	+62,08° (589 нм, с 0,3415% масса/объем, DMF, 20°C)	242	3,45	557	4
366		146	3,43	569	9
367		175	3,03	569	9
368		144	3,29	569	9
369		138	3,71	569	9
52		176	3,6	491	9
53		102	3,57	491	9
54		209	3,42	491	9
55		120	3,34	491	9
370			3,63	491	9
371	+146,51° (589 нм, с 0,258% масса/объем, DMF, 20°C)	158	3,72	489	9
372	-224,56° (589 нм, с 0,285% масса/объем, DMF, 20°C)	194	3,81	489	9
373	+226,53° (589 нм, с 0,2865% масса/объем, DMF, 20°C)	193	3,82	489	9
374	-146,07° (589 нм, с 0,28% масса/объем, DMF, 20°C)	162	3,72	489	9
56	-65,4° (589 нм, с 0,367% масса/объем, DMF, 20°C)		2,77	555	4
57	+121,07° (589 нм, с 0,261% масса/объем, DMF, 20°C)		3,08	555	4
58	+59,23° (589 нм, с 0,287% масса/объем, DMF, 20°C)		2,87	555	4
59	-70,18° (589 нм, с 0,285% масса/объем, DMF, 20°C)		3,11	555	4
375		>250	3,19	477	4
376		>250	3,42	477	4
377			2,97	555	4
378			3,1	555	4
60	+245,07° (589 нм, с 0,2685% масса/объем, DMF, 20°C)	161	3,64	554	9
379	-104,1° (589 нм, с 0,293% масса/объем, DMF, 20°C)		3,65	554	9
380	+71,83° (589 нм, с 0,284% масса/объем, DMF, 20°C)		3,67	554	9
381	-228,26° (589 нм, с 0,276% масса/объем, DMF, 20°C)		3,65	554	9
382	+142,29° (589 нм, с 0,253% масса/объем, DMF, 20°C)		4,53	547	9
383	-267,89° (589 нм, с 0,246% масса/объем, DMF, 20°C)		4,53	547	9
384	-138,01° (589 нм, с 0,271% масса/объем, DMF, 20°C)		4,34	547	9

038350

385	+168,79° (589 нм, с 0,282% масса/объем, DMF, 20°C)		4,42	547	9
386	-211,7° (589 нм, с 0,2735% масса/объем, DMF, 20°C)	125	3,38	579	9
387	+118,66° (589 нм, с 0,343% масса/объем, DMF, 20°C)	204	3,22	579	9
388	+188,25° (589 нм, с 0,3065% масса/объем, DMF, 20°C)	103	2,92	569	9
389	+97,98° (589 нм, с 0,3225% масса/объем, DMF, 20°C)	128	2,76	569	9
390	-112,32° (589 нм, с 0,276% масса/объем, DMF, 20°C)	170	2,81	569	9
391	-131,97° (589 нм, с 0,2925% масса/объем, DMF, 20°C)	120	2,94	569	9
392		162-164	3,66	503	9
393		159-161	3,55	503	9
394			3,53	457	9
395		150-152	3,45	457	9
62		212	4,01	457	4
396			4,06	457	4
397		180	3,16	489	4
398			3,36	489	4
399		222-224	3,68	439	4
400		157	3,7	439	4
401		240	3,7	439	4
402		175-177	3,75	439	4
403		176	4,4	493	9
404		168	4,1	493	9
405		184	4,38	493	9
406		206	3,84	522	9
407			3,93	521	9
408		135	3,67	469	4
409		190	4,34	493	4
410		155	4,24	493	4
411		168	4,21	493	4
412		166	4,34	493	4
413		>250	3,84	425	4
414		196	3,84	425	4
415		160	3,69	425	4
16		166-168	3,4	457	9
416		160-162	3,4	457	9
417		150	2,64	553	9
418		164-166	3,28	553	9
419		154	3,01	553	9
420			3,19	431	9
421			3,24	431	9
422			3,25	431	9
423		174	3,16	431	9
10			2,61	413	9
424			2,61	413	9
425		125	2,98	441	9
426		174	3,1	443	9
427		174	3,51	520	4
428		217	3,63	520	4
67		245	4,06	509	4
429		>260	4,06	509	4
430		184	4,71	543	9
431		178	4,87	543	9
432		167	4,67	543	9
13	+99,45° (589 нм, с 0,2735% масса/объем, DMF, 20°C)	162	4,67	535	9

038350

14	-87,9° (589 нм, с 0,281% масса/объем, DMF, 20°C)		4,69	535	9
433		114	3,55	508	9
434		197	3,71	508	9
12	-134,65° (589 нм, с 0,303% масса/объем, DMF, 20°C)	135	3,8	447	4
435	+132,68° (589 нм, с 0,306% масса/объем, DMF, 20°C)	140	3,13	447	9
436		135	4,02	535	9
437			4,62	535	9
29		135	2,29	397	9
30			2,74	431	9
20		232	3,08	433	4
438		188	3,69	508	9
439		132	3,52	508	9
440			4,86	543	9
441			4,89	543	9
442		178	4,78	543	9
443		156	3,05	494	9
444		172	2,93	494	9
445		154	3,08	494	9
446		210	3,08	433	4
65		240	2,09	568	9
66		184	2,1	568	9
447		234	2,09	568	9
448		182	2,09	568	9
449	+195,05° (589 нм, с 0,283% масса/объем, DMF, 20°C)	190	3,76	435	9
450	+163,97° (589 нм, с 0,297% масса/объем, DMF, 20°C)	200	3,78	435	9
451	-216,99° (589 нм, с 0,1825% масса/объем, DMF, 20°C)	110	3,6	435	9
452	-179,09° (589 нм, с 0,1865% масса/объем, DMF, 20°C)	114	3,68	435	9
453	-160,6° (589 нм, с 0,302% масса/объем, DMF, 20°C)	210	3,78	435	9
454	-180,34° (589 нм, с 0,295% масса/объем, DMF, 20°C)	186	3,77	435	9
455	+179,5° (589 нм, с 0,161% масса/объем, DMF, 20°C)	118	3,69	435	9
456	+224,84° (589 нм, с 0,153% масса/объем, DMF, 20°C)	115	3,58	435	9
457		>250	3,35	421	4
458		>250	3,29	421	4
22			4,83	598	10
23			4,69	598	10
24			4,68	598	10
459		211	3,65	587	9
460		197	3,83	587	9
461		208	3,38	587	9
462		192	3,6	587	9
63		157	4,24	502	9
64		141	4,25	502	9
463		160	2,57	587	10
464		154	2,8	587	10
465		168	2,19	587	10
466		188	2,49	587	10
467		148	2,19	508	10
468		148	2,2	508	10
469			3,49	523	9
470			3,48	523	9
471			3,84	494	9
28			3,83	494	9
27			3,31	460	9

D. Фармакологические примеры.

D.1. In-vitro способ испытания антибактериальной активности в отношении штамма *M. Smegmatis* ATCC607.

Пластиковые стерильные 96-луночные титрационные микропланшеты с плоским дном заполняли 180 мкл стерильной деионизированной воды, обогащенной 0,25% BSA. Затем исходные растворы (7,8×конечная испытуемая концентрация) соединений добавляли в объемах 45 мкл к серии дублирующих лунок в столбце 2 так, чтобы обеспечить оценку их влияния на бактериальный рост. Последовательные пятикратные разведения (45 мкл в 180 мкл) осуществляли непосредственно в титрационных микропланшетах из столбца 2 в 11, используя специализированную роботизированную систему (Zymark Corp., Хопкинтон, Массачусетс). Наконечники микродозаторов заменяли после каждых 3 разведений, чтобы снизить до минимума ошибку дозирования высокогидрофобных соединений. Необработанные контрольные образцы с (столбец 1) и без (столбец 12) инокулята вносили в каждый титрационный микропланшет. Приблизительно 250 КОЕ бактерий на лунку в объеме 100 мкл в 2,8× бульонной среде Мюллера-Хинтона, добавляли в ряды А-Н, за исключением столбца 12. Тот же объем бульонной среды без инокулята вносили в столбец 12 в рядах А-Н. Культуры инкубировали при 37°C в течение 48 ч во влажной атмосфере с 5% CO₂ (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). В конце инкубирования, через два дня после инокуляции, бактериальный рост количественно оценивали флуорометрией. В связи с этим во все лунки добавляли краситель Alamar Blue (10×) в объеме 20 мкл и планшеты инкубировали еще в течение 2 ч при 50°C.

Флуоресценцию измеряли компьютеризированным флуорометром (Cytofluor, Biosearch) при длине волны возбуждения, равной 530 нм, и длине волны эмиссии, равной 590 нм (прирост 30). Ингибирование роста в процентах, достигнутое при использовании соединений, рассчитывали согласно стандартным способам и выражали в виде IC₉₀ (мкг/мл), которое определяет концентрацию для 90% ингибирования бактериального роста. Результаты показаны в табл. 3.

D.2. In vitro способ испытания антибактериальной активности соединений в отношении штаммов, не являющихся микобактериальными.

Получение бактериальных суспензий для испытания на чувствительность.

Используемые в данном исследовании бактерии выращивали в течение ночи в колбах, содержащих 100 мл бульона Mueller-Hinton (Becton Dickinson - № по кат. 275730) в стерильной деионизированной воде, при встряхивании при 37°C.

Приготовленные растворы (0,5 мл/пробирка) хранили при -70°C до использования. Титрование бактерий проводили в титрационных микропланшетах для определения TCID₅₀, где TCID₅₀ представляет разбавление, которое приводит к бактериальному росту в 50% инокулированных культур.

Для испытания на чувствительность использовали, как правило, концентрацию инокулята приблизительно 100 TCID₅₀.

Испытание на антибактериальную чувствительность.

Определение IC₉₀.

Анализ на титрационном микропланшете.

Пластиковые стерильные 96-луночные титрационные микропланшеты с плоским дном заполняли 180 мкл стерильной деионизированной воды, обогащенной 0,25% BSA. Затем исходные растворы (7,8×конечная испытуемая концентрация) соединений добавляли в объемах 45 мкл к серии дублирующих лунок в столбце 2. Последовательные пятикратные разведения (45 мкл в 180 мкл) осуществляли непосредственно в титрационных микропланшетах из столбца 2, достигая столбца 11. Необработанные контрольные образцы с (столбец 1) и без (столбец 12) инокулята вносили в каждый титрационный микропланшет. В зависимости от типа бактерий приблизительно от 10 до 60 КОЕ бактерий на лунку (100 TCID₅₀) в объеме 100 мкл в 2,8× бульонной среде Мюллера-Хинтона добавляли в ряды А-Н, за исключением столбца 12. Тот же объем бульонной среды без инокулята вносили в столбец 12 в рядах А-Н. Культуры инкубировали при 37°C в течение 24 ч в нормальной атмосфере (инкубатор с открытым воздушным клапаном и непрерывной вентиляцией). В конце инкубирования, через один день после инокуляции, бактериальный рост количественно оценивали флуорометрией. В связи с этим во все лунки через 3 ч после инокуляции добавляли резазурин (0,6 мг/мл) в объеме 20 мкл и планшеты повторно инкубировали в течение ночи. Изменение цвета с синего на розовый указывало на рост бактерий.

Флуоресценцию измеряли компьютеризированным флуорометром (Cytofluor, Biosearch) при длине волны возбуждения, равной 530 нм, и длине волны эмиссии, равной 590 нм. Достигнутый соединениями % ингибирования роста рассчитывали согласно стандартным методам. IC₉₀ (выраженное в мкг/мл) определяли как 90%-ю концентрацию ингибирования бактериального роста. Результаты показаны в табл. 3.

Способ с разведением в агаре.

Значения MIC₉₉ (минимальная концентрация для получения 99% ингибирования бактериального роста) можно определить путем проведения стандартной методики разбавления в агаре согласно стандартам* NCCLS, в которых используемая среда содержит агар Мюллера-Хинтона.

*Clinical laboratory standard institute. 2005. Methods for dilution Antimicrobial susceptibility tests for

bacteria that grows Aerobically: approved standard-sixth edition.

Анализы зависимости гибели бактерий от времени.

Бактерицидную или бактериостатическую активность соединений можно определить в анализе зависимости гибели бактерий от времени, используя методику микроразведения в бульоне*. В анализе зависимости гибели бактерий от времени со *Staphylococcus aureus* концентрация исходного инокулята *S. aureus* составляет 10^6 КОЕ/мл в бульоне Мюллера-Хинтона. Антибактериальные соединения использовали при концентрации 0,1 до 10-кратной МИС (т.е. IC_{90} , как определено в анализе на титрационном микропланшете). Лунки без антибактериального средства составляли группу для контроля роста культуры. Планшеты, содержащие микроорганизм и испытуемые соединения, инкубировали при 37°C. Через 0, 3, 6 и 24 ч после инкубирования отбирали образцы для определения количества жизнеспособных микроорганизмов последовательным разведением (10^{-1} - 10^{-6}) в стерильном PBS и нанесением (200 мкл) на агар Мюллера-Хинтона. Планшеты инкубировали при 37°C в течение 24 ч и определяли число колоний. Кривые лизиса можно провести, строя график \log_{10} КОЕ на мл в зависимости от времени. Бактерицидное действие обычно определяют как 3- \log_{10} снижение в единицах КОЕ на мл в сравнении с необработанным инокулятом. Возможный остаточный эффект лекарственных средств устраняли последовательными разведениями и подсчетом колоний при наиболее высоком разведении, используемом для построения графика.

*Zurenko, G.E. et al. In vitro activities of U-100592 and U-100766, novel oxazolidinone antibacterial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 40, 839-845 (1996).

Определение уровней клеточного АТР.

Для анализа изменения в общей концентрации клеточного АТР (используя АТР bioluminescence Kit, Roche), анализ проводили путем выращивания культуры *S. aureus* (ATCC29213) в 100-мл колбах с бульоном Мюллера-Хинтона, и их инкубировали в шейкере-инкубаторе в течение 24 ч при 37°C (300 об/мин). Измеряли OD_{405} и рассчитывали КОЕ/мл. Разбавляли культуры до 1×10^6 КОЕ/мл (конечная концентрация для измерения АТР: 1×10^5 КОЕ/100 мкл на лунку) и добавляли испытуемое соединение при 0,1-10 кратном МИС (т.е. IC_{90} , как определено в анализе на титрационном микропланшете). Инкубировали данные колбы в течение 0,30 и 60 мин при 300 об/мин и 37°C. Использовали 0,6 мл бактериальной суспензии из пробирок с защелкивающимся колпачком и добавляли в новые 2 мл пробирки эппендорф. Добавляли 0,6 мл реагента для лизиса клеток (Roche kit), встряхивали при максимальной скорости и инкубировали в течение 5 мин при комнатной температуре. Охлаждали на льду. Позволяли люминометру нагреться до 30°C (Luminoskan Ascent Labsystems с инжектором). Наполняли одну колонку (=6 лунок) 100 мкл того же образца. Добавляли 100 мкл реагента люциферазы в каждую лунку, используя систему инъекции. Измеряли люминесценцию в течение 1 с.

Таблица 3

Значения IC_{90} (мкг/мл)

Номер соединения	IC_{90} (мкг/мл)		
	STA B29213	SPN 6305	MSM 607
25	>19,87		>19,87
26	>44,79		
70	4,38		
31	3,48		1,90
71	4,38		
32	3,48		1,56
72	4,11		
73	4,11		
77	5,49		4,36
33	3,48		>3,48
80	4,37		
81	8,52		
82	2,84		1,60
19	5,95		3,76
89	3,58		1,80
84	6,95		5,52
18	19,96		10,00
35	2,76	4,37	2,19
34	3,48		2,20
85	7,23		3,62
86	1,82	4,56	4,07
83	7,12		3,57
87	3,58	7,15	2,85
36	3,47		2,19
15	1,74	6,93	1,38
88	2,63	8,32	1,66
90	3,18	8,00	3,18
91	1,64	4,63	1,64

038350

92	1,64	6,54	1,64
93	3,18	5,66	2,01
37	1,14		0,90
94	3,13	4,95	1,76
97	>13,84		13,84
38	3,48	6,94	3,48
98	1,78	6,32	1,12
99	1,78	6,32	1,42
100	7,09		7,09
109	1,49		1,49
101	3,56	6,32	1,59
102	3,76	7,50	3,76
103	14,96		14,96
107	1,87		2,65
104	1,80		1,14
106	1,87		<0,93
7	1,49		0,94
108	2,41		1,36
110	1,87		1,87
105	1,80		0,90
39	1,17	5,24	0,93
40	3,42	6,83	1,93
113	2,02	4,04	1,01
112	1,66	6,60	0,93
95	2,02		1,43
114	1,75	4,38	0,98
115	3,30	4,16	2,08
116	3,42	6,83	1,72
41	3,48	6,95	3,48
117	3,48	5,52	2,77
118	>20,58		>20,58
119	>16,90		>16,90
121	3,62	3,62	3,62
122	2,88	3,62	3,62
11	3,00		3,00
124	3,00		3,00
125	3,00		3,00
126	3,85		3,06
127	1,93		3,06
128	4,56		3,62
129	12,52		7,90
130	11,60		5,81
131	>6,27		4,98
132			9,21
133	3,85		3,06
134	3,07		3,86
120	6,76		5,37
135	1,84		1,84
136	2,08		1,47
137	3,69		1,65
138	2,35		1,18
141	7,77		4,37
139	2,00		1,78
140	2,55		0,72
142	3,06		2,16
143	1,82		2,04
144	3,63		3,24
145	2,92		2,32
146	2,35		1,87
147	3,39		1,51
148	3,39		1,70
149	5,63		2,52
150	2,63		1,66
151	5,26		2,35
152	2,78		1,76
153	>12,63		>12,63
157	>12,98		>12,98
154	>12,63		>12,63

038350

155	>12,63		>12,63
156	>12,63		11,25
158	>12,98		>12,98
159	>14,69		>14,69
160	3,51		2,48
162	3,52		2,49
42	7,34		2,60
163	1,70		1,20
164	4,23		2,38
165	5,10		3,61
166	3,09		1,95
161	6,90		6,90
167	3,17		1,26
168	3,17		1,42
169	4,96		3,94
170	5,27		4,69
171	7,16		5,69
173	2,86		3,20
174	3,30		3,30
175	2,34		3,30
176	3,30		3,30
177	1,76		2,78
178	6,15		4,89
179	8,69		6,15
180	3,08		3,08
181	6,15		9,75
172	7,16		3,59
182	6,60		6,60
184	13,43		13,43
185	13,43		8,47
186	9,51		8,47
187	>13,43		13,43
188	2,20		2,77
190	1,39		1,76
189	1,76		2,78
191	3,50		3,50
183	3,31		3,31
192	7,00		13,96
43	3,48		3,48
193	5,35		5,35
61	1,69		0,85
194	1,69		2,68
195	3,17		2,00
196	3,17		2,52
197	1,59		1,59
198	3,17		3,17
199	7,16		7,16
200	5,69		5,69
201	>19,28		>19,28
202	1,80		2,27
203	10,80		6,81
204	3,63		7,23
205	>15,22		>15,22
209	14,75		14,75
213	>17,31		>17,31
206	>15,08		>15,08
207	3,83		3,83
208	7,60		9,57
212	7,60		6,04
210	1,86		2,94
211	14,75		7,39
214	>17,57		>17,57
215	13,66		17,19
44	7,16		3,59
45	1,80		1,14
46	3,59		1,80
47	14,30		5,69
216	7,16		5,69

038350

217	1,27		0,90
218	5,69		2,85
219	3,59		1,80
220	>14,80		>14,80
221	3,73		2,96
222	>14,78		>14,78
223	>14,83		>14,83
224	3,73		5,92
225	>14,77		>14,77
226	1,80		0,90
227	1,80		2,86
48	0,90		0,72
228	1,80		2,86
49	2,25		1,79
229	1,86		3,31
230	1,67		1,18
231	3,30		2,62
232	6,65		5,93
233	1,67		1,32
234	5,24		3,71
236	10,26		7,26
237	>13,93		11,06
238	>13,99		>13,99
96	1,60		1,01
239	1,67		2,97
5	1,67		1,67
240	6,67		4,21
241	4,72		3,34
242	1,51		1,20
243	2,14		2,40
244	2,40		1,51
245	1,91		1,07
246	>11,75		>11,75
247	3,38		1,69
248	3,38		2,68
249	1,69		1,07
250	1,69		1,35
251	13,43		10,67
252	>13,43		>13,43
253	>13,43		>13,43
235	4,17		6,60
254	3,60		3,60
256	2,49		2,22
6	1,83		9,18
258	3,66		3,66
259	1,76		1,40
257	4,97		3,14
260	3,39		3,39
261	1,70		1,70
262	7,59		3,39
263	>13,89		>13,89
264	>13,88		3,49
265	>13,92		13,92
266	2,50		2,22
267	1,76		1,40
268	1,76		1,40
269	>14,75		>14,75
270	7,42		5,89
271	7,42		9,34
272	>14,78		>14,78
273	3,39		1,70
274	1,91		1,07
275	0,85		1,35
276	1,70		1,07
277	1,76		1,40
278	1,77		1,40
279	7,00		7,00
280	1,75		1,10

038350

281	3,53		7,03
283	3,39		3,39
284	4,25		3,38
285	>13,49		>13,49
286	4,22		2,12
287	3,31		2,63
289	4,23		3,36
290	2,35		2,63
288	4,29		3,41
255	3,65		7,28
291	7,16		7,16
292	7,16		5,69
293	7,16		7,16
294	11,36		14,30
295	3,43		3,43
296	3,43		6,85
297	3,43		13,65
298	6,88		6,88
282	7,02		7,02
299	1,70		1,35
300	1,07		1,70
301	6,76		6,76
302	2,14		1,35
303	6,88		5,47
304	3,45		1,73
305	18,76		18,76
307	>15,12		>15,12
50	1,15		1,15
309	14,50		11,52
310	3,62		3,62
313	2,40		1,91
314	3,05		4,83
51	2,34		1,17
315	3,84		3,84
316	3,84		3,05
308	7,65		6,08
311	7,24		3,63
312	3,62		3,62
317	1,92		1,92
306	4,70		4,70
318	1,76		1,76
1	3,32		1,66
2	13,20		13,20
3	0,83		0,83
4	2,63		2,09
319	2,40		2,40
320	3,71		2,95
321	15,33		12,18
322	2,43		3,85
323	7,68		6,10
324	1,93		3,43
325	>19,04		19,04
327	>15,31		>15,31
326	5,37		4,78
328	15,31		12,16
329	7,27		7,27
330	2,08		1,04
331	1,06		0,94
332	4,38		2,20
333	2,50		3,53
334	8,87		7,04
335	1,76		2,21
336	3,51		7,00
337	1,80		0,90
338	1,80		1,43
339	3,60		1,80
340	2,86		1,43
341	2,36		4,71

038350

343	6,90		4,35
344	3,46		8,68
345	4,38		3,48
346	2,13		1,69
347	4,27		1,70
348	4,19		1,67
349	7,04		7,04
350	2,80		1,77
351	1,70		1,35
352	1,70		0,85
353	2,18		1,73
354	3,95		3,14
342	7,46		3,74
355	3,60		1,43
356	1,80		1,80
357	5,70		3,60
358	3,60		1,43
359	12,82		10,18
360	12,82		6,42
361	12,82		6,42
362	12,82		10,18
363	1,87		3,74
364	3,74		2,97
366	7,16		3,59
367	7,16		5,69
368	17,71		14,06
369	9,12		4,57
52	1,23		0,62
53	1,55		2,46
54	3,54		1,77
55	6,19		3,90
370	3,09		1,55
371	3,08		2,44
372	6,14		3,08
373	3,08		3,08
374	3,08		1,23
365	3,74		3,74
56	>13,94		>13,94
57	3,50		3,50
58	>13,94		>13,94
59	6,99		5,55
375	>12,90		12,90
376	3,24		2,57
377	>14,86		>14,86
378	14,86		11,80
60	2,77		1,39
379	3,49		2,77
380	5,16		4,10
381	3,49		1,75
382	3,45		2,18
383	3,45		2,74
384	3,45		2,18
385	1,73		1,37
386	3,65		2,90
387	14,55		7,29
388	1,80		3,59
389	7,16		7,16
390	14,30		11,36
391	3,59		1,80
392	6,32		3,17
393	10,01		6,32
394	2,89		2,29
395	5,76		2,89
62	5,75		4,57
396	5,75		5,75
397	>12,28		>12,28
398	>12,28		>12,28
399	>12,47		>12,47

038350

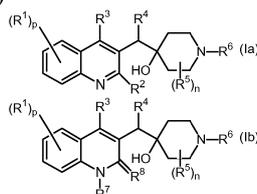
400	>12,47		>12,47
401	>12,77		>12,77
402	>12,47		12,47
403	9,72		8,66
404	2,99		1,68
405	5,26		2,63
406	3,29		2,61
407	1,65		1,17
408	>19,18		>19,18
409	2,01		6,36
410	12,25		7,73
411	4,10		6,50
412	4,02		2,02
413	18,24		18,24
414	18,39		18,39
415	15,47		>15,47
16	7,21		9,08
416	9,25		9,25
417	>13,88		>13,88
418	>17,6721		17,67
419	11,03		11,03
420	5,43		5,43
421	5,43		5,43
422	7,67		8,61
423	5,43		3,43
9	4,92		3,48
10	>10,37		>10,37
424	>10,37		>10,37
425	>11,09		>11,09
426	>11,09		>11,09
427	>16,08		>16,08
428	15,06		10,66
67	14,90		7,47
429	7,72		3,87
430	3,39		3,39
431	8,60		7,66
432	7,41		5,24
13	8,48		4,77
14	6,74		3,79
442	11,37		3,60
433	6,40		4,04
434	3,21		3,21
12	7,09		2,82
435	5,63		3,99
436	13,44		
29	>9,96		
20	>10,89		
437	13,44		
30	>10,82		
438	3,21		
439	12,77		
440	8,61		
441	12,17		
443	4,41		
444	12,42		
445	3,50		
446	10,89		5,46
65	>14,27		>14,27
66	>14,27		>14,27
447	>14,27		>14,27
448	>14,27		>14,27
453	5,48		2,75
449	5,48		2,75
450	8,69		4,35
454	10,94		4,35
451	5,48		2,18
452	9,75		4,35
455	7,74		5,48

456	10,94		10,94
457	11,50		5,76
458	11,50		11,50
22	>15,036		>15,036
23	>15,036		>15,036
24	>15,036		>15,036
459	13,14		3,70
460	3,70		1,86
461	2,62		1,47
462	1,86		0,93
63	3,17		1,59
64	7,93		3,98
463	14,75		2,34
464	1,47		1,17
465	5,87		2,62
466	3,70		1,47
467	3,21		2,55
468	3,21		3,21
469	8,30		4,16
470	5,23		3,08
471	4,94		2,91
27	11,55		7,29
28	6,22		3,12

STA B29213 означает *Staphylococcus aureus* (ATCC29213); MSM 6305 означает *Mycobacterium smegmatis* (ATCC607); ATCC означает Американская коллекция типовых культур.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia) или (Ib)



или его стереоизомерная форма или его фармацевтически приемлемая соль, где p равно 1;

n представляет собой целое число, равное 1 или 2, при условии, что если n равняется 2, то оба заместителя R^5 соединены с одним и тем же атомом углерода пиперидинового фрагмента;

R^1 представляет собой водород, карбоксил, галоген, C_{1-6} алкилтио, аминок C_{1-6} алкил или Het;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкилокси;

R^3 представляет собой водород;

R^4 представляет собой арил¹ или Het;

R^5 представляет собой арил, арил C_{1-6} алкил, C_{3-6} циклоалкил, C_{3-6} циклоалкил C_{1-6} алкил, Het, Het C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкил, гидроксик C_{1-6} алкил, аминок C_{1-6} алкил, моно- или ди(C_{1-4} алкил) аминок C_{1-6} алкил, арил-NH- C_{1-6} алкил, Het-NH- C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или галоген;

R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, арил C_{1-6} алкил, Het¹, Het¹ C_{1-6} алкил или -C(=NH)-NH₂;

R^7 представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

R^8 представляет собой оксо; или

R^7 и R^8 вместе образуют радикал -CH=CH-N=;

R^{9a} и R^{10a} вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют радикал, выбранный из группы, состоящей из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, 2,3-дигидроизоиндол-1-ила, тиазолидин-3-ила, 1,2,3,6-тетрагидропиридила, гексагидро-1Н-азепинила, гексагидро-1Н-1,4-дiazепинила, гексагидро-1,4-оксазепинила, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-2-ила, пирролинила, пирролила, имидазолидинила, пиразолидинила, 2-имидазолинила, 2-пиразолинила, имидазолила, пиразолила, триазолила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазирила, при этом каждый радикал необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, каждый заместитель независимо выбран из C_{1-6} алкила, полигалоген C_{1-6} алкила, галогена, арил C_{1-6} алкила, гидрокси, C_{1-6} алкилокси, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкилтио, алкилтио C_{1-6} алкила, арила, пиридила или пиримидинила;

R^{9b} и R^{10b} каждый независимо представляет собой водород, C_{1-6} алкил, арил или Het;

R^{11} представляет собой водород или C_{1-6} алкил;

арил представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый

заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, гидроксигруппы C_{1-6} алкила, галогена, циано, циано C_{1-6} алкила, нитро, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного фенилом, поли C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилокси C_{1-6} алкила, полигалоген C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкилокси карбонил, аминокарбонил, морфолинил или моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонил;

арил¹ представляет собой гомоциклическое ядро, выбранное из фенила, нафтила, аценафтила или тетрагидронафтила, при этом каждый необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из гидроксигруппы, гидроксигруппы C_{1-6} алкила, галогена, циано, циано C_{1-6} алкила, нитро, amino, моно- или ди(C_{1-6} алкил)амино, C_{1-6} алкила, полигалоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилокси C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилтио, полигалоген C_{1-6} алкилокси, карбоксила, C_{1-6} алкилокси карбонил, аминокарбонил, Het, моно- или ди(C_{1-6} алкил)аминокарбонил или C_{1-4} алкил-S(=O)₂;

Het представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из N-феноксипиперидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, пирролила, пиразолила, имидазолила, фуранила, тиенила, оксазолила, изоксазолила, тиазолила, изотиазолила, пиридинила, пиримидинила, пирозинила или пиридазинила; или бициклический гетероцикл, выбранный из хинолинила, хиноксалинила, индолила, бензимидазолила, бензоксазолила, бензизоксазолила, бензотиазолила, бензизотиазолила, бензофуранила, бензотиенила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила или бензо[1,3]диоксолила; при этом каждый моноциклический и бициклический гетероцикл необязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, при этом каждый заместитель независимо выбран из галогена, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила C_{1-6} алкилокси;

Het¹ представляет собой моноциклический, насыщенный гетероцикл, выбранный из пирролидинила, пиперидинила, пиперазинила, морфолинила, 4-тиоморфолинила, имидазолидинила, пиразолидинила; при этом каждый моноциклический, насыщенный гетероцикл необязательно замещен C_{1-6} алкилом или арил C_{1-6} алкилом.

2. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1 заместителем, при этом указанный заместитель выбран из галогена, циано, C_{1-4} алкил-S(=O)₂- или C_{1-6} алкилтио.

3. Соединение по любому из пп.1 и 2, где R^4 представляет собой моноциклический гетероцикл, выбранный из пиперидинила, пиразолила, фуранила или пиридинила, особенно пиразолила или пиридинила; при этом каждый моноциклический гетероцикл необязательно замещен 1 заместителем, выбранным из галогена, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкилокси.

4. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^5 представляет собой фенил, при этом фенил замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или C_{1-6} алкила; бензил или бензил, в котором фенильный фрагмент замещен 1 или 2 заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или C_{1-6} алкила.

5. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^6 представляет собой водород, C_{1-6} алкил или бензил.

6. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^7 представляет собой водород, а R^8 представляет собой оксо.

7. Соединение по любому из пп.1-5, где соединением является соединение формулы (Ia).

8. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где R^1 находится в положении 6 хинолинового кольца.

9. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где n равняется 1.

10. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где арил представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена; циано; C_{1-6} алкила или C_{1-6} алкилокси.

11. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где Het представляет собой пиридинил или пиразолил.

12. Соединение по любому из предыдущих пунктов, где

r равняется 1;

n равняется 1;

R^1 представляет собой галоген; C_{1-6} алкилтио; C_{1-4} алкил-S(=O)₂ или Het;

R^2 представляет собой C_{1-6} алкилокси;

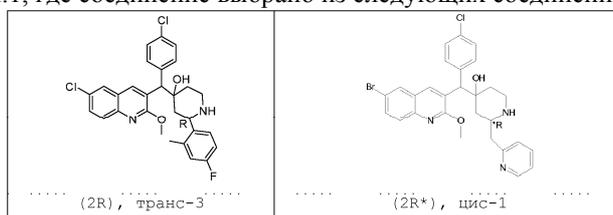
R^3 представляет собой водород;

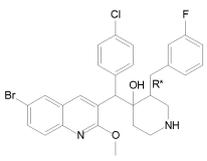
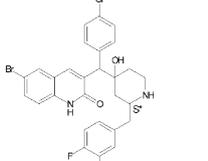
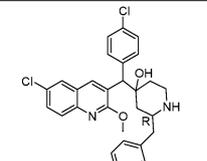
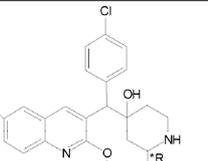
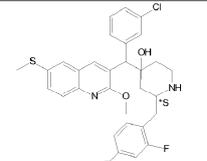
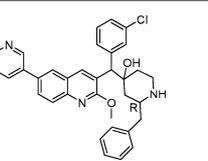
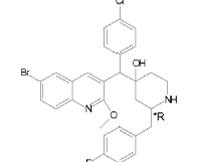
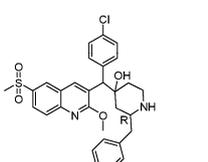
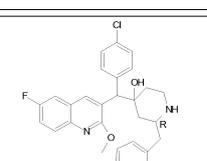
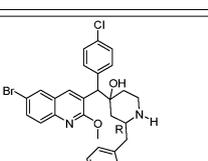
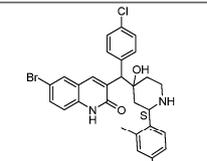
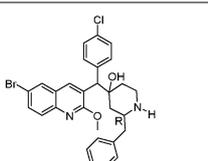
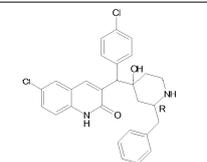
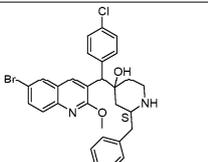
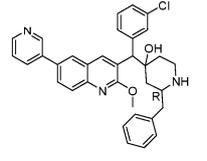
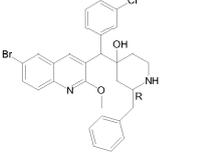
R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном;

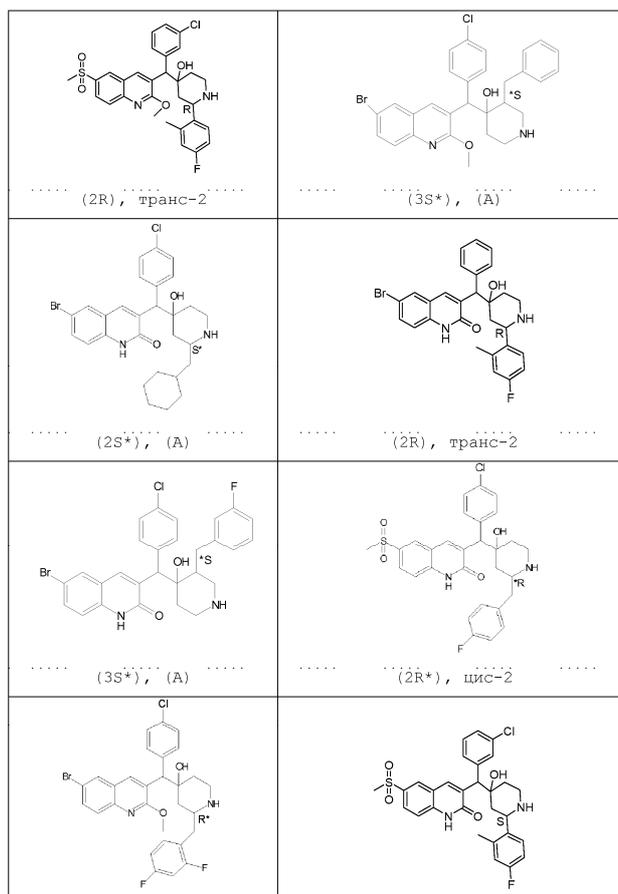
R^5 представляет собой арил; арил C_{1-6} алкил; C_{3-6} циклоалкил C_{1-6} алкил; Het C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил; и где R^5 находится в положении 2 пиперидинового кольца; а

R^6 представляет собой водород.

13. Соединение по п.1, где соединение выбрано из следующих соединений:



 <p>(3R*), (B)</p>	 <p>(2S*), цис-1</p>
 <p>(2R), транс-3</p>	 <p>(2R*), цис-2</p>
 <p>(2S*), цис-2</p>	 <p>(2R), цис-1</p>
 <p>(2R*), цис-2</p>	 <p>(2R), цис-3</p>
 <p>(2R), цис-1</p>	 <p>(2R), цис-4</p>
 <p>(2S), цис-2</p>	 <p>(2R), транс-2</p>
 <p>(2R), транс-3</p>	 <p>(2S), цис-4</p>
 <p>(2R), цис-4</p>	 <p>(2R), цис-4</p>



или его стереоизомерная форма или его фармацевтически приемлемая соль.

14. Применение соединения по любому из предыдущих пунктов в качестве лекарственного препарата для лечения бактериальной инфекции.

15. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения, определенного в любом из пп.1-13.

16. Применение соединения по любому из пп.1-13 для производства медикамента для лечения бактериальной инфекции.

17. Применение по п.16, где бактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную грамположительной бактерией.

18. Применение по п.17, где грамположительная бактерия представляет собой *Streptococcus pneumoniae*.

19. Применение по п.17, где грамположительная бактерия представляет собой *Staphylococcus aureus*.

20. Применение по п.18, где грамположительная бактерия представляет собой метициллин-устойчивый *Staphylococcus aureus*.

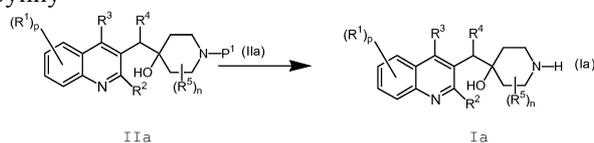
21. Применение по п.16, где бактериальная инфекция представляет собой микобактериальную инфекцию.

22. Применение по п.21, где микобактериальная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную *Mycobacterium tuberculosis*.

23. Комбинация (а) соединения по любому из пп.1-13 и (б) одного или несколько других антибактериальных средств для лечения бактериальной инфекции.

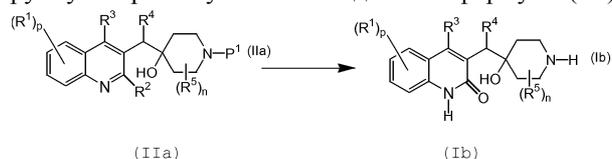
24. Комбинированный препарат, содержащий (а) соединение по любому из пп.1-13 и (б) одно или несколько других антибактериальных средств, для одновременного, раздельного или последовательного применения в лечении бактериальной инфекции.

25. Способ получения соединения формулы (Ia) по п.1, при котором удаляют защитную группу P¹ промежуточного соединения формулы (IIa), где P¹ представляет собой подходящую защитную группу



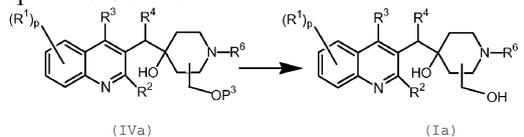
для получения соединений формулы (Ia), где R^6 представляет собой водород, R^2 представляет собой C_{1-6} -алкилокси, и p, n, R^1, R^3, R^4 и R^5 имеют значения, указанные в п.1.

26. Способ получения соединения формулы (Ib) по п.1, при котором удаляют защитную группу P^1 промежуточного соединения формулы (IIa) подходящей кислотой



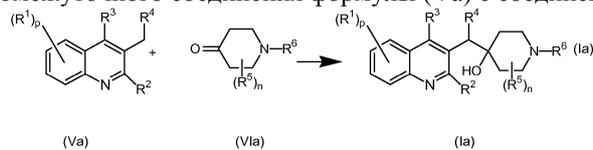
для получения соединений формулы (Ib), где R^2 представляет собой гидроксигруппу, R^6 представляет собой водород, R^7 представляет собой водород, а R^8 представляет собой оксо-, и p, n, R^1, R^3, R^4 и R^5 имеют значения, указанные в п.1.

27. Способ получения соединения формулы (Ia) по п.1, при котором обрабатывают промежуточное соединение формулы (IVa), где P^3 представляет собой подходящую защитную группу, солью четвертичного аммония



для получения соединений формулы (Ia), где R^5 представляет собой гидроксиметильную группу, и p, n, R^1, R^3, R^4 и R^6 имеют значения, указанные в п.1.

28. Способ получения соединения формулы (Ia) по п.1, при котором проводят реакцию промежуточного соединения формулы (Va) с соединением формулы (VIa)



где $p, n, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5$ и R^6 имеют значения, указанные в п.1.

