

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391850 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.03

(51) Int. Cl. C07D 471/18 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.01.18

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДОТРИАЗИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

(31) 63/139,237; 63/190,461

(32) 2021.01.19; 2021.05.19

(33) US

(86) PCT/US2022/012773

(87) WO 2022/159387 2022.07.28

(71) Заявитель:
ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Чу Ханг, Гонсалес Буэнростро Ана С.,
Го Хунянь, Хань Сяочунь, Хёртли
Анна И., Цзян Лань, Ли Цзяяо,
Линь Дэвид В., Митчелл Майкл Л.,
Надутхамби Деван, Шварцвальдер
Грегг М., Шевчик Сюзанн М., Вон
Барген Мэттью Дж., Ву Цяоинь, Ян
Хун, Чжан Дженнифер Р. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Настоящее изобретение в целом относится к определенным трициклическим соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам получения указанных соединений и фармацевтических композиций. Соединения по настоящему описанию применимы в лечении или предупреждении инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ).

A1

202391850

202391850

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДОТРИАЗИНА И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/139 237, поданной 19 января 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/190 461, поданной 19 мая 2021 г., каждая из которых полностью включена в настоящий документ для всех целей.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее описание в целом относится к определенным соединениям 2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазина, фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения, и способам получения и применения указанных соединений и фармацевтических композиций.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека, и связанные с ней заболевания представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения во всем мире. Вирус иммунодефицита человека кодирует три фермента, которые требуются для репликации вируса: обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Хотя лекарственные средства, нацеленные на обратную транскриптазу и протеазу, широко применяются и продемонстрировали эффективность, в частности, при применении в комбинации, токсичность и развитие резистентных штаммов могут ограничивать их применимость (Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338:853-860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995–1001). Соответственно, существует потребность в новых средствах, которые ингибируют репликацию ВИЧ.

[0004] Целью антиретровирусной терапии является подавление вируса у инфицированного ВИЧ пациента. В имеющихся в настоящее время руководствах по лечению, опубликованных Министерством здравоохранения и социального обеспечения США, предусмотрено, что для достижения подавления вируса требуется применение комбинированных видов терапии, т.е. нескольких лекарственных средств из по меньшей мере двух или более классов лекарственных средств (Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV. Department of Health and Human Services. Доступно по адресу: <https://files.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed February 20, 2020). Кроме того, решения касательно лечения инфицированных ВИЧ пациентов осложняются, когда пациенту требуется лечение по поводу других медицинских состояний. Поскольку стандарт лечения требует применения нескольких различных лекарственных средств для подавления ВИЧ, а также для лечения других состояний, которые может испытывать пациент, потенциальная возможность лекарственного взаимодействия является критерием выбора лекарственной схемы. Таким образом, существует потребность в антиретровирусных видах терапии, характеризующихся сниженным потенциалом лекарственных взаимодействий.

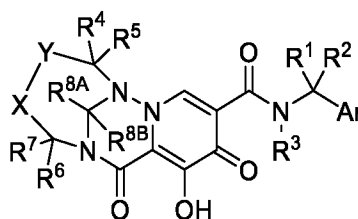
[0005] Кроме того, известно, что вирус ВИЧ мутирует у инфицированных субъектов (Tang, et al. *Drugs* (2012) 72 (9) e1-e25). В связи со склонностью вируса ВИЧ к мутированию имеется необходимость в лекарственных средствах, направленных на ВИЧ, которые были бы эффективными против ряда известных вариантов ВИЧ (Hurt, et al. *HIV/AIDS CID* (2014) 58, 423-431).

[0006] Для определенных пациентов, например, пациентов с затрудненным или ограниченным доступом к медицинской помощи, соблюдение ежедневного лечения пероральным путем или профилактических режимов может представлять проблему.

Лекарственные средства, которые характеризуются благоприятными фармацевтическими свойствами (например, повышенной активностью, фармакокинетикой длительного действия, низкой растворимостью, низким клиренсом и/или другими свойствами), подлежат менее частому введению и обеспечивают лучшее соблюдение пациентом режима лечения. Такие улучшения могут, в свою очередь, оптимизировать воздействие лекарственных средств и ограничивать возникновение лекарственной резистентности.

ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В некоторых вариантах осуществления данного документа раскрыты соединения формулы I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar представляет собой C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C₁–C₆алкил, C₁–C₆галогеналкил и C₁–C₆алкокси;

R¹ представляет собой H, C₁–C₃алкил или фенил;

R² представляет собой H или C₁–C₃алкил;

R³ представляет собой H или C₁–C₃ алкил;

каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой H, галоген, циано, C₁–C₆алкил, C₁–C₆алкилокси, C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий

один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилокси, C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси; или

R⁴ и R⁵ соединены вместе с образованием 3–6-членного карбоциклического кольца или 4–6-членного гетероциклического кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S;

R⁶ представляет собой H, галоген, C₁–C₆ алкил, C₁–C₆алкилокси или C₁–C₆галогеналкил;

R⁷ представляет собой H, галоген, C₁–C₆ алкил, C₁–C₆алкилокси или C₁–C₆галогеналкил;

R^{8A} и R^{8B} независимо представляют собой H, C₁-C₃алкил или бензил; и -X-Y- представляет собой $-(CR^{13A}R^{13B})_p-CR^9=CR^{10}-$ или $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$; где

R⁹ представляет собой H, галоген, C₁–C₆алкил, C₁–C₆галогеналкил или C₁–C₆алкилокси;

R¹⁰ представляет собой H, галоген, C₁–C₆алкил, C₁–C₆галогеналкил или C₁–C₆алкилокси; или

R⁹ и R¹⁰ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила и C₁-C₃алкилокси; и

каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A}, R^{12B}, R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилокси; или C₁-C₆галогеналкил; или

R^{11A} , R^{12A} , R^{13A} и R^{13B} каждый независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилокси или C_1 - C_6 галогеналкил; и R^{11B} и R^{12B} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3–6-членное карбоциклическое кольцо; где 3–6-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 алкилокси;

p равно 0 или 1:

q равно 0 или 1;

где если -X-Y- представляет собой $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$, то

- (i) R^4 представляет собой галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкокси, C_6 - C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилокси, C_6 - C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_3 алкилокси или C_1 - C_3 галогеналкилокси; и R^5 представляет собой H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилокси, C_6 - C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилокси, C_6 - C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_1 - C_3 алкилокси или C_1 - C_3 галогеналкилокси; или
- (ii) R^4 и R^5 соединены вместе с образованием 3–6-членного карбоциклического кольца или 4–6-членного гетероциклического кольца с одним гетероатомом; или

(iii) R^{8A} представляет собой C_1 – C_3 алкил или бензил; или

(iv) R^6 представляет собой галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкилокси или C_1 – C_6 галогеналкил.

[0008] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложена фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

[0009] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен набор, содержащий соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль и инструкции по применению.

[0010] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения инфекции, вызванной ВИЧ, у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции.

[0011] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено применение соединения формулы I, его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции для лечения инфекции, вызванной ВИЧ, у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

[0012] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция для применения в лекарственной терапии.

[0013] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено соединение формулы I, его фармацевтически приемлемая соль или его фармацевтическая композиция для применения в лечении инфекции, вызванной ВИЧ.

[0014] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложено применение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли или его фармацевтической композиции в производстве лекарственного препарата для лечения инфекции, вызванной ВИЧ, у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

[0015] В следующем описании изложены определенные конкретные детали для обеспечения полного понимания различных вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что варианты осуществления, описанные в настоящем документе, могут применяться на практике без этих деталей. Приведенное ниже описание нескольких вариантов осуществления выполнено с пониманием того, что настоящее описание следует рассматривать в качестве примера заявленного предмета изобретения, и оно не предназначено для ограничения прилагаемой формулы изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами осуществления. Заголовки, используемые в настоящем описании, предложены только для удобства и не должны истолковываться как ограничивающие каким-либо образом формулу изобретения. Варианты осуществления, проиллюстрированные под любым заголовком, могут быть объединены с вариантами осуществления, проиллюстрированными под любым другим заголовком.

I. Определения

[0016] Если контекст не требует иного, во всем настоящем описании и формуле изобретения слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует истолковывать в открытом, инклюзивном смысле, то есть как «включающий, но без ограничения».

[0017] Ссылка во всем настоящем описании на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены в по меньшей мере один вариант осуществления, описанный в настоящем документе. Таким образом, фразы «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах во всем настоящем описании не обязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления. Помимо этого, конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах осуществления.

[0018] Термин «амино» относится к радикалу $-\text{NH}_2$.

[0019] Термин «гидрокси» или «гидроксил» относится к радикалу $-\text{OH}$.

[0020] Термин «оксо» относится к заместителю $=\text{O}$.

[0021] Префикс, такой как « $\text{C}_{\text{u-v}}$ » или $(\text{C}_{\text{u}}-\text{C}_{\text{v}})$, указывает, что следующая группа содержит от u до v атомов углерода. Например, термин « C_{1-6} алкил» или « C_1-C_6 алкил» указывает на то, что алкильная группа имеет от 1 до 6 атомов углерода.

[0022] Термин «алкил» относится к углеводородному радикалу с прямой или разветвленной цепью, состоящему из атомов углерода и водорода, который является насыщенным, содержащим от одного до двенадцати атомов углерода (C_{1-12} алкил), в

некоторых вариантах осуществления от одного до восьми атомов углерода (C_{1-8} алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_{1-6} алкил) или от одного до четырех атомов углерода (C_{1-4} алкил), и который присоединен к остальной части молекулы с помощью одинарной связи, например, метила, этила, *n*-пропила, 1-метилэтила (изопропила), *n*-бутила, 1-метилпропила (*втор*-бутила), 2-метилпропила (изобутила), 1,1-диметилэтила (трет-бутила), *n*-пентила, гексила, 3-метилгексила, 2-метилгексила и т. п.

[0023] Термин «алкилен» относится к насыщенному, разветвленному или прямоцепочечному или циклическому углеводородному радикалу, содержащему два одновалентных радикальных центра, полученных с помощью удаления двух атомов водорода от одного и того же или двух разных атомов углерода исходного алкана. Например, алкиленовая группа может содержать от 1 до 20 атомов углерода, от 1 до 10 атомов углерода или от 1 до 6 атомов углерода. Типичные алкиленовые радикалы включают без ограничения метилен ($-CH_2-$), 1,1 этил ($-CH(CH_3)-$), 1,2-этил ($-CH_2CH_2-$), 1,1-пропил ($-CH(CH_2CH_3)-$), 1,2-пропил ($-CH_2CH(CH_3)-$), 1,3-пропил ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-бутил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) и т. п.

[0024] Термин «арил» или «ароматическое кольцо» относится к ароматической карбоциклической группе, содержащей одно кольцо (например, моноциклической) или несколько колец (например, бициклической или трициклической), включая конденсированные системы. В настоящем документе арил содержит от 6 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-20} арил), от 6 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-12} арил) или от 6 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C_{6-10} арил). Примеры арильных групп включают без ограничения фенил, нафтил, флуоренил и антрил. Однако арил не охватывает или никоим образом не перекрывается с гетероарилом, как определено ниже.

[0025] Термин «циано» или «карбонитрил», относится к группе $-CN$.

[0026] Термин «циклоалкил» или «карбоциклическое кольцо» относится к насыщенной или частично насыщенной циклической алкильной группе, содержащей одно кольцо или несколько колец, включая конденсированные, мостиковые и спирокольцевые системы. Термин «циклоалкил» включает циклоалкенильные группы (т. е. циклическую группу, имеющую по меньшей мере одну двойную связь). В контексте настоящего документа циклоалкил имеет от 3 до 20 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₂₀циклоалкил), от 3 до 12 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₂циклоалкил), от 3 до 10 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₁₀циклоалкил), от 3 до 8 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₈циклоалкил) или от 3 до 6 атомов углерода в кольце (т. е. C₃₋₆циклоалкил). Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Термин «галоциклоалкил» относится к циклоалкилу, замещенному одним или более галогенами.

[0027] Термин «гало» или «галоген» относится к брому, хлору, фтору или йоду.

[0028] Термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, как определено выше, которая замещена одним или более радикалами галогена, как определено выше, например, трифторметилом, дифторметилом, трихлорметилом, 2,2,2-трифторэтилом, 1,2-дифторэтилом, 3-бром-2-фторпропилом, 1,2-дибромэтилом и т. п.

[0029] Термин «гетероарил» или «гетероароматическое кольцо» относится к ароматической группе, содержащей одно кольцо, несколько колец или несколько конденсированных колец, с одним или более гетероатомами в кольце, независимо выбранными из азота, кислорода и серы. В контексте настоящего документа «гетероарил» содержит от 5 до 20 атомов в кольце (5–20-членное гетероароматическое кольцо), от 5 до 12 атомов в кольце (5–12-членное гетероароматическое кольцо), от 5 до 10 атомов в кольце (5–10-членное гетероароматическое кольцо) или от 5 до 6 атомов в кольце (5–6-членное гетероароматическое кольцо); и от 1 до 5 гетероатомов в кольце, от 1 до 4 гетероатомов в кольце, от 1 до 3 гетероатомов в кольце, от 1 до 2 гетероатомов в кольце

или 1 гетероатом в кольце, независимо выбранных из азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают пиримидинил, пуринил, пиридил, пиридазинил, бензотиазолил и пиазолил. Гетероарил не охватывает или не перекрывается с арилом, как определено выше.

[0030] Термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к неароматическому радикалу или кольцу, содержащему от трех до пятнадцати атомов, где от одного до шести атомов являются гетероатомами, выбранными из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и присоединены к остальной части молекулы с помощью одинарной связи. В некоторых вариантах осуществления «гетероциклил» содержит от трех до десяти атомов, где от одного до четырех атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, или от трех до семи атомов, где от одного до двух атомов представляют собой гетероатомы, выбранные из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Атомы азота, углерода или серы в гетероциклиле могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В контексте настоящего документа термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к кольцам, которые являются насыщенными, если не указано иное, например, в некоторых вариантах осуществления термин «гетероциклил» или «гетероциклическое кольцо» относится к кольцам, которые являются насыщенными или частично насыщенными, если указано. Примеры такого гетероциклила включают без ограничения диоксоланил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиазолидинил, тиазолидинил, тетрагидрофуранил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотиоморфолинил и 1,1-диоксотиоморфолинил.

[0031] Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, также охватывают все фармацевтически приемлемые соединения формулы I, меченные изотопами за счет замены одного или более атомов атомом, характеризующимся другой атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в описанные соединения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I соответственно. В некоторых вариантах осуществления эти меченые радиоактивными изотопами соединения применимы для содействия в определении или измерении эффективности соединений посредством характеристики, например, участка или способа действия или аффинности связывания с фармакологически важным участком функционирования. Некоторые меченые изотопами соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, например, те, которые включают радиоактивный изотоп, применимы в исследованиях по распределению лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Радиоактивные изотопы тритий, т. е. ^3H , и углерод-14, т. е. ^{14}C , особенно применимы для этой цели ввиду легкости их включения и легкости обнаружения.

[0032] В некоторых вариантах осуществления замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, т. е. ^2H , может обеспечить определенные терапевтические преимущества в результате более высокой метаболической стабильности. Например, может увеличиваться период полужизни *in vivo* или могут снижаться требования к дозировке. Таким образом, в некоторых обстоятельствах могут быть предпочтительны более тяжелые изотопы.

[0033] Замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , можно использовать в исследованиях с применением позитронно-эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецептора субстратом. Меченные изотопами

соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb могут быть получены с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, или способов, аналогичных описанным в примерах, которые описаны ниже, с использованием соответствующего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, применяемого ранее.

[0034] Способы, композиции, наборы и изделия, предложенные в настоящем документе, используют или включают соединения (*например*, соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и Vb) или их фармацевтически приемлемые соли, в которых от 1 до n атомов водорода, присоединенных к атому углерода, могут быть заменены атомом дейтерия или D, где n представляет собой количество атомов водорода в молекуле. Как известно в данной области техники, атом дейтерия представляет собой нерадиоактивный изотоп атома водорода. Такие соединения могут повышать устойчивость к метаболизму и, таким образом, могут быть применимы для продления времени полужизни соединений, описанных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемых солей, изомеров или смесей при введении млекопитающему. См., например, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, *Trends Pharmacol. Sci.*, 5(12):524-527 (1984). Такие соединения могут быть синтезированы с помощью способов, хорошо известных в данной области техники, например, с использованием исходных материалов, в которых один или более атомов водорода были заменены дейтерием.

[0035] Варианты осуществления, описанные в настоящем документе, также подразумевают включение *in vivo* метаболических продуктов описанных соединений. Такие продукты могут образовываться, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т. п. вводимого соединения, прежде всего вследствие ферментативных процессов. Соответственно, варианты

осуществления, описанные в настоящем документе, включают соединения, полученные с помощью способа, включающего введение соединения в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения его метаболического продукта. Такие продукты обычно идентифицируются путем введения меченого радиоактивными изотопами соединения в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, в определяемой дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, что позволяет обеспечить достаточное время для метаболизма и выделения продуктов его превращения из мочи, крови или других биологических образцов.

[0036] Термин «млекопитающее» включает людей и как домашних животных, таких как лабораторные животные и животные-компаньоны (например, кошки, собаки, свинья, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), так и отличных от домашних животных, таких как дикие животные и т. п.

[0037] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Например, «необязательно замещенный гетероцикл» означает, что гетероциклический радикал может или не может быть замещенным, и что описание включает в себя как замещенные гетероциклические радикалы, так и гетероциклические радикалы, не содержащие замены.

[0038] «Фармацевтически приемлемый эксципиент» включает без ограничения любой адъювант, носитель, эксципиент, скользящее вещество, подсластитель, разбавитель, консервант, краситель/окрашивающее вещество, усилитель вкуса, поверхностно-активное вещество, смачивающее средство, диспергирующее средство, суспендирующий агент,

стабилизатор, изотоническое средство, растворитель, эмульгатор или другое фармакологически неактивное вещество, которое составлено в комбинации с фармакологически активным ингредиентом фармацевтической композиции и совместимо с другими ингредиентами состава и является подходящим для применения у людей или домашних животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т. п.

[0039] Примеры «фармацевтически приемлемых солей» соединений, описанных в настоящем документе, включают соли, полученные из соответствующего основания, например, щелочного металла (например, натрия), щелочноземельного металла (например, магния), аммония и NX_4^+ (где X представляет собой C_{1-4} алкил).

Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают, например, соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, трифторуксусная, адипиновая, аскорбиновая, аспарагиновая, масляная, камфорная, коричная, лимонная, диглюконовая, глутаминовая, гликолевая, глицерофосфорная, муравьиная, гексановая, бензойная, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, гидроксималеиновая, малоновая, яблочная, миндальная, изэтионовая, лактобионовая, никотиновая, щавелевая, памовая, пектиновая, фенилуксусная, 3-фенилпропионовая, пивалиновая, пропионовая, пировиноградная, салициловая, стеариновая, сульфаниловая, винная, ундекановая и янтарная кислоты; органические сульфокислоты, такие как метансульфоновая, этансульфоновая, камфорсульфоновая, мезитиленсульфоновая, бензолсульфоновая, п-толуолсульфоновая, нафталинсульфоновая и 2-нафталинсульфоновая кислоты; и неорганические кислоты, такие как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, фосфорная, азотная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли соединения гидроксильной группы включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X независимо выбран из H или C_{1-4} алкильной группы).

[0040] Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, описанных в настоящем документе, обычно будут фармацевтически приемлемыми, т. е. они будут представлять собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Однако соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке соединения формулы I или другого соединения из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе. Все соли, независимо от того, получены ли из физиологически приемлемой кислоты или основания, находятся в пределах объема вариантов осуществления, описанных в настоящем документе.

[0041] Соли металлов обычно получают путем взаимодействия гидроксида металла с соединением в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе. Примеры солей металлов, которые были получены таким образом, представляют собой соли, содержащие Li^+ , Na^+ и K^+ . Более растворимая соль металла может осаждаться из раствора более растворимой соли путем добавления подходящего соединения металла.

[0042] Кроме того, соли могут быть образованы в результате добавления кислоты некоторых органических и неорганических кислот, например, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 или органических сульфокислот к основным центрам, обычно аминам. В конечном итоге, следует понимать, что композиции настоящего документа содержат соединения, описанные в настоящем документе, в их неионизированной, а также цвиттерионной форме.

[0043] «Фармацевтическая композиция» относится к составу соединения из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, и среде, общепринятой в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим,

например, людям. Такая среда включает все фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

[0044] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для осуществления лечения состояний заболевания, состояний или нарушений, описанных в настоящем документе. Такое количество будет достаточным для того, чтобы вызвать биологический или медицинский ответ ткани или пациента, который требуется исследователем или врачом. Количество соединения в соответствии с вариантами осуществления, описанными в настоящем документе, которое представляет собой терапевтически эффективное количество, будет варьироваться в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, путь введения, скорость экскреции соединения, продолжительность лечения, тип состояния заболевания или нарушения, подлежащих лечению, и их тяжесть, лекарственные средства, используемые в комбинации или случайно с соединениями по вариантам осуществления, описанным в настоящем документе, а также возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и рацион питания пациента. Такое терапевтически эффективное количество может быть определено специалистом в данной области техники с учетом его собственных знаний, уровня техники и настоящего описания.

[0045] Термины «осуществление лечения» и «лечение», используемые в настоящем документе, предназначены для обозначения введения соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными в настоящем документе, для облегчения или устранения одного или более симптомов инфекции ВИЧ и/или для снижения вирусной нагрузки у пациента. В определенных

вариантах осуществления термины «осуществление лечения» и «лечение» также охватывают введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными в настоящем документе, после воздействия на индивидуума вируса, но до появления симптомов заболевания, и/или до обнаружения вируса в крови, для предупреждения появления симптомов заболевания и/или для предупреждения достижения вирусом обнаруживаемых уровней в крови, и введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными в настоящем документе, для предупреждения перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку путем введения матери до рождения и ребенку в течение первых дней жизни. Термины «осуществление лечения» и «лечение» также охватывают введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, описанными в настоящем документе, перед воздействием на индивидуума вируса (также называемого предэкспозиционной профилактикой или PrEP), для предупреждения развития инфекции ВИЧ, если индивидуум испытывал воздействие вируса, и/или для сдерживания развития перманентной инфекции вследствие вируса, и/или для предупреждения появления симптомов заболевания, и/или предупреждения достижения вирусом обнаруживаемых уровней в крови. Термины «осуществление лечения» и «лечение» также охватывают введение соединения или композиции в соответствии с вариантами осуществления настоящего изобретения, раскрытыми в настоящем документе, как до, так и после воздействия вируса на индивидуума.

[0046] В контексте настоящего документа термины «осуществление предупреждения» и «предупреждение» относятся к введению соединения, композиции или фармацевтически приемлемой соли в соответствии с настоящим изобретением до или после воздействия на индивидуума вируса, но до появления симптомов заболевания и/или до обнаружения вируса в крови. Термины также относятся к предупреждению появления

симптомов заболевания и/или к предупреждению достижения вирусом обнаруживаемых уровней в крови. Термины включают как предэкспозиционную профилактику (PrEP), так и постконтактную профилактику (PEP), и событие, инициируемое профилактикой, или «по требованию» профилактики. Термины также относятся к предупреждению перинатальной передачи ВИЧ от матери к ребенку путем введения матери до рождения и ребенку в течение первых дней жизни. Термины также относятся к предупреждению передачи ВИЧ путем переливания крови.

[0047] Термин «противовирусное средство», используемое в настоящем документе, предназначен для обозначения средства (соединения или биологического средства), которое является эффективным для ингибирования образования и/или репликации вируса у человека, в том числе без ограничения средств, которые влияют либо на хозяина, либо на вирусные механизмы, необходимые для образования и/или репликации вируса в организме человека.

[0048] Термин «ингибитор репликации ВИЧ» в контексте настоящего документа предназначен для обозначения средства, способного снижать или устранять способность ВИЧ реплицироваться в клетке-хозяине, будь то *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

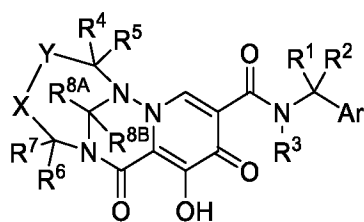
[0049] Соединения по вариантам осуществления, описанные в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметричных центров и, таким образом, могут приводить к образованию энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии, как (R)-, или (S)-, или как (D)-, или (L)- для аминокислот. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все такие возможные изомеры, а также их рацемические, скалемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)-, или (D)- и (L)-изомеры могут быть получены с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов, или

разделяться с использованием способов, таких как хроматография и фракционная кристаллизация. Методики получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного) с использованием, например, хиральной жидкостной хроматографии высокого давления (HPLC). Когда соединения, описанные в настоящем документе, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если не указано иное, предполагается, что соединения включают как E, так и Z геометрические изомеры. Аналогично, также предполагается включение всех таутомерных форм.

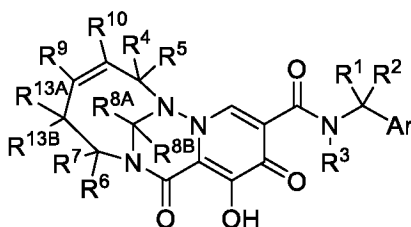
[0050] Термин «стереоизомер» относится к соединению, состоящему из тех же атомов, которые соединены такими же связями, но имеют разные трехмерные структуры, которые не являются взаимозаменяемыми. Настоящее изобретение предусматривает различные стереоизомеры и их смеси и включает «энантиомеры», которые относятся к двум стереоизомерам, молекулы которых являются несовпадающими зеркальными изображениями друг друга. В любом из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе, соединения, описанные в настоящем документе, могут находиться в форме своего стереоизомера.

[0051] «Частично ненасыщенный» относится к циклической группе, которая содержит по меньшей мере одну двойную связь, но не является ароматической.

[0052] Заместители и поливалентные группы могут быть присоединены к остальной части молекулы в любом положении и в любой ориентации с получением стабильного соединения. Например, соединение формулы I:

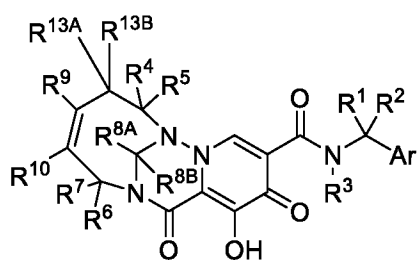


, где -X-Y- определяется как $-\text{CR}^{13\text{A}}\text{R}^{13\text{B}}-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}-$, включает



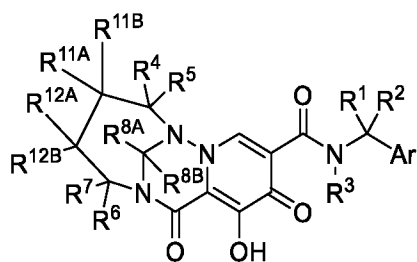
соединения формулы

, а также соединения формулы

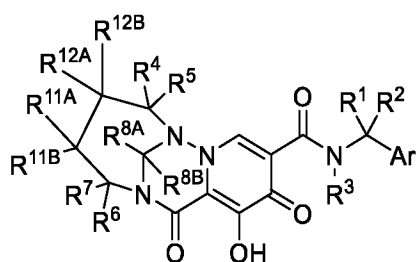


. Аналогично соединения формулы I, где -X-Y-

представляет собой $-\text{CR}^{11\text{A}}\text{R}^{11\text{B}}-\text{CR}^{12\text{A}}\text{R}^{12\text{B}}-$, включают соединения формулы

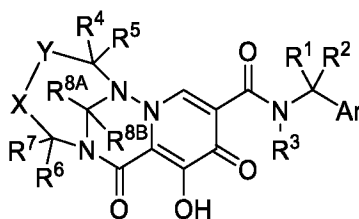


, а также соединения формулы



II. Соединения

[0053] В настоящем документе описаны соединения формулы I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar представляет собой C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, включающей галоген, C₁–C₆алкил, C₁–C₆галогеналкил и C₁–C₆алкокси;

R¹ представляет собой H, C₁–C₃алкил или фенил;

R² представляет собой H или C₁–C₃алкил;

R³ представляет собой H или C₁–C₃ алкил;

каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой H, галоген, циано, C₁–C₆алкил, C₁–C₆алкилокси, C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C₁–C₆алкил, C₁–C₆алкилокси, C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁–C₃алкилокси или C₁–C₃галогеналкилокси; или

R⁴ и R⁵ соединены вместе с образованием 3–6-членного карбоциклического кольца или 4–6-членного гетероциклического кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S;

R⁶ представляет собой H, галоген, C₁–C₆ алкил, C₁–C₆алкилокси или C₁–C₆галогеналкил;

R^7 представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкилокси или C_1 – C_6 галогеналкил;
 каждый R^{8A} и R^{8B} независимо представляет собой H, C_1 - C_3 алкил или бензил; и
 -X-Y- представляет собой $-(CR^{13A}R^{13B})_p-CR^9=CR^{10}$ - или $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-$
 $CR^{12A}R^{12B}$ -, где

R^9 представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил или C_1 – C_6 алкилокси;

R^{10} представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил или C_1 – C_6 алкилокси; или

R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо обязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 алкилокси; и

каждый R^{11A} , R^{11B} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкилокси; или C_1 – C_6 галогеналкил; или

каждый R^{11A} , R^{12A} , R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкилокси; или C_1 – C_6 галогеналкил; или R^{11B} и R^{12B} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–6-членное карбоциклическое кольцо; где 3–6-членное карбоциклическое кольцо обязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 алкилокси;

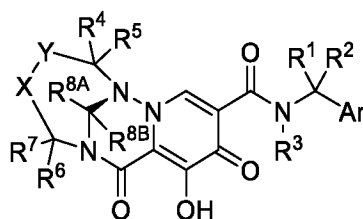
p равно 0 или 1. и

q равно 0 или 1;

где если -X-Y- представляет собой $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$, то

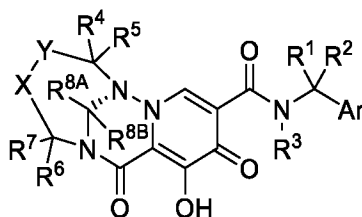
- (i) R^4 представляет собой C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, C_6-C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси, C_6-C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_3 алкилокси или C_1-C_3 галогеналкилокси; и R^5 представляет собой H, галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси, C_6-C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S, причем C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси, C_6-C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_3 алкилокси или C_1-C_3 галогеналкилокси; или
- (ii) R^4 и R^5 соединены вместе с образованием 3–6-членного карбоциклического кольца или 4–6-членного гетероциклического кольца с одним гетероатомом; или
- (iii) R^{8A} представляет собой C_1-C_3 алкил или бензил; или
- (iv) R^6 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси или C_1-C_6 галогеналкил;

[0054] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, представленные в данном документе, имеют формулу Ia:



Формула Ia

[0055] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, представленные в данном документе, имеют формулу Ib:



Формула Ib

[0056] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib Ar представляет собой C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S; где C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–4 галогенами. В некоторых вариантах осуществления Ar представляет собой C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; где C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из Cl и F.

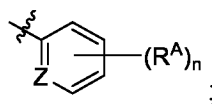
[0057] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib Ar представляет собой C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S; где C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁–C₆алкила, C₁–C₆галогеналкила и C₁–C₆алкокси. В некоторых вариантах осуществления Ar представляет собой C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S; где C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁–C₆алкила и C₁–C₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления Ar представляет собой C₆-C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S; где C₆-C₁₀арил или 6–10-членный

гетероарил необязательно замещен 1–4 галогенами. В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из N, O и S; где C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из Cl и F.

[0058] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁–C₆алкила, C₁–C₆галогеналкила и C₁–C₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁–C₆алкила и C₁–C₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–4 галогенами. В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1–3 заместителями, независимо выбранными из Cl и F.

[0059] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib Ag представляет собой фенил, необязательно замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁–C₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой фенил, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена и C₁–C₄алкилокси. В некоторых вариантах осуществления Ag представляет собой фенил, замещенный 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из Cl и F.

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib Ag представляет собой



где Z представляет собой N или CR^A;

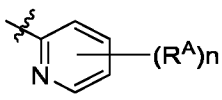
n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

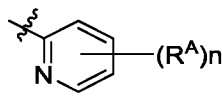
каждый R^A независимо представляет собой галоген, C₁–C₆алкил, C₁–

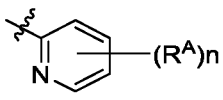
C₆галогеналкил и C₁–C₆алкилокси.

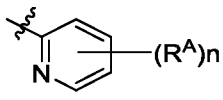
[0061] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib Z представляет собой CH или N. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой CH. В некоторых вариантах осуществления Z представляет собой N.

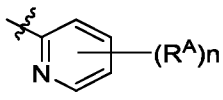
[0062] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и

формулы Ib Ag представляет собой , n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо представляет собой галоген, C₁–C₆алкил, C₁–C₆галогеналкил и C₁–C₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia

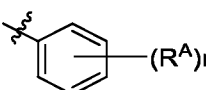
и формулы Ib Ag представляет собой , n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо представляет собой галоген, C₁–C₆алкил или C₁–C₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib Ag

представляет собой , n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо представляет собой галоген или C₁–C₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления

Ag представляет собой , n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо представляет собой галоген или C₁–C₄алкилокси. В некоторых вариантах осуществления

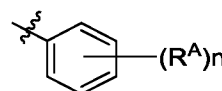
Ag представляет собой ; n равно 1, 2 или 3; и каждый R^A независимо представляет собой фтор или хлор.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и

формулы Ib Ag представляет собой , n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A

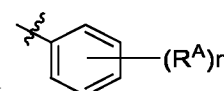
независимо представляет собой галоген, C₁–C₆алкил, C₁–C₆галогеналкил и C₁–

C₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia

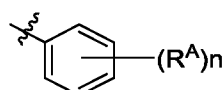
и формулы Ib Ag представляет собой , n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A

независимо представляет собой галоген, C₁–C₆алкил или C₁–C₆алкилокси. В некоторых

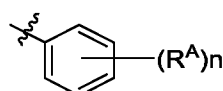
вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib Ag

представляет собой , n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо

представляет собой галоген или C₁–C₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления

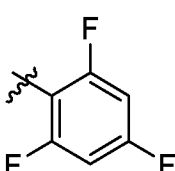
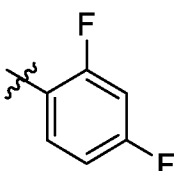
Ag представляет собой , n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо

представляет собой галоген или C₁–C₄алкилокси. В некоторых вариантах осуществления

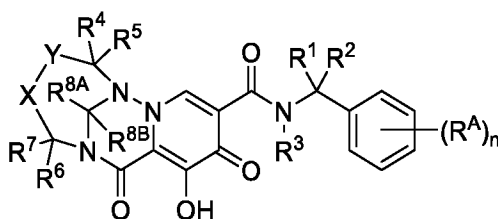
Ag представляет собой ; n равно 1, 2 или 3; и каждый R^A независимо

представляет собой фтор или хлор.

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, формулы Ia и

формулы Ib Ag представляет собой  или .

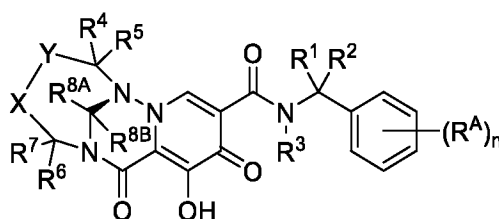
[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia и формулы Ib, описанные в настоящем документе, имеют формулу II:



Формула II,

где n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо представляет собой галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил и C_1 – C_6 алкилокси.

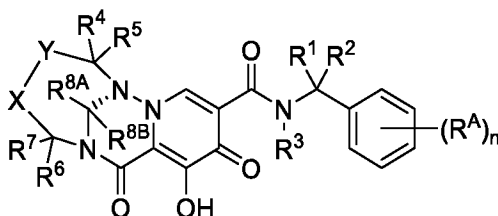
[0066] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, формулы Ia, формулы Ib и формулы II, описанные в настоящем документе, имеют формулу IIa:



Формула IIa,

где n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо представляет собой галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил и C_1 – C_6 алкилокси.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, формулы Ib и формулы II, раскрытое в данном документе, имеет формулу IIb:



Формула IIb

где n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо представляет собой галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил и C_1 – C_6 алкилокси.

[0068] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, и IIb -X-Y- представляет собой $-\text{CR}^{13\text{A}}\text{CR}^{13\text{B}}-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}-$, причем каждый R^9 , R^{10} , каждый $\text{R}^{13\text{A}}$ и $\text{R}^{13\text{B}}$ независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 алкилокси; или $\text{R}^{13\text{A}}$ и $\text{R}^{13\text{B}}$ каждый независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 алкилокси; и R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 алкилокси.

[0069] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa и IIb -X-Y- представляет собой $-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}-$, причем каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 алкилокси; или R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 алкилокси.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa или IIb -X-Y- представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}-$, где R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которому они присоединены, образуют 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S; где фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 алкилокси. В некоторых вариантах осуществления -X-Y-

представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}-$, где R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 -С₃алкила, C_1 -С₃галогеналкила и C_1 -С₃алкилокси.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па или Пб -X-Y- представляет собой $-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}-$, где R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S; где фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 -С₃алкила, C_1 -С₃галогеналкила и C_1 -С₃алкилокси. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой $-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}-$, где R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 -С₃алкила, C_1 -С₃галогеналкила и C_1 -С₃алкилокси.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Па или Пб -X-Y- представляет собой $-\text{CH}_2-\text{CR}^9=\text{CR}^{10}-$, где R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 -С₃алкила, C_1 -С₃галогеналкила и C_1 -С₃алкилокси.

[0073] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Pa или Pb -X-Y- представляет собой $-CR^9=CR^{10}-$, где R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; где 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 алкилокси.

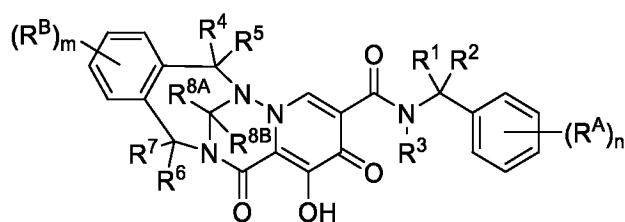
[0074] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Pa или Pb -X-Y- представляет собой $-CH_2-CR^9=CR^{10}-$, где R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N и O; где 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 алкилокси.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Pa или Pb -X-Y- представляет собой $-CR^9=CR^{10}-$, где R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранные из N и O; где 5–6-членное гетероароматическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 - C_3 алкила, C_1 - C_3 галогеналкила и C_1 - C_3 алкилокси.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, Pa и Pb каждый R^{11A} , R^{11B} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкилокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{11A} , R^{11B} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген или

C₁-С₆алкилокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A}, R^{12B}, R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген или метокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A}, R^{12B}, R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, фтор или метокси.

[0077] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa и IIb имеет формулу III:



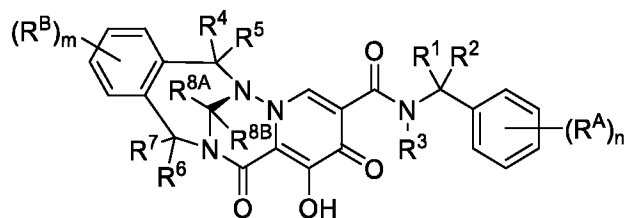
Формула III;

где

m равно 0, 1, 2 или 3; и

каждый R^B независимо представляет собой галоген, C₁-С₃алкил, C₁-С₃галогеналкил или C₁-С₃алкилокси.

[0078] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, II, IIa и III имеет формулу IIIa:

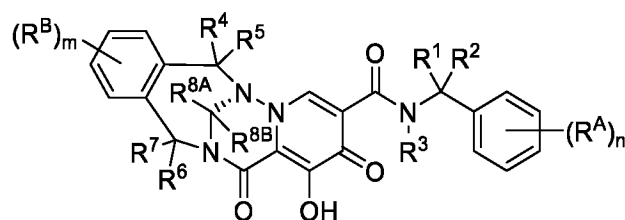


Формула IIIa;

где

каждый R^B независимо представляет собой галоген, C₁–C₃алкил, C₁–C₃галогеналкил или C₁–C₃алкилокси.

[0079] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ib, II, IIb и III имеет формулу IIIb:



Формула IIb;

каждый R^B независимо представляет собой галоген, C₁–C₃алкил, C₁–C₃галогеналкил или C₁–C₃алкилокси.

[0080] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы III, IIIa и IIIb m равно 0, 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 0. В некоторых вариантах осуществления m равно 1. В некоторых вариантах осуществления m равно 2. В некоторых вариантах осуществления m равно 3.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы III, IIIa и IIIb каждый R^B независимо представляет собой галоген, C₁–C₃алкил, C₁–C₃галогеналкил и C₁–C₃алкилокси. В некоторых вариантах осуществления каждый R^B независимо представляет собой галоген, C₁–C₃алкил или C₁–C₃галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^B независимо представляет галоген или C₁–C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^B независимо представляет собой галоген.

[0082] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы III, IIIa и IIIb m равен 0, 1 или 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил и C_1 - C_3 алкилокси. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1 или 2, и каждый R^B независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1 или 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген или C_1 -алкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 0, 1 или 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген.

[0083] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы III, IIIa и IIIb m равно 0 или 1, и каждый R^B независимо представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил и C_1 - C_3 алкилокси. В некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1, и каждый R^B независимо представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1, и каждый R^B независимо представляет собой галоген или C_1 -алкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 0 или 1, и каждый R^B независимо представляет собой галоген.

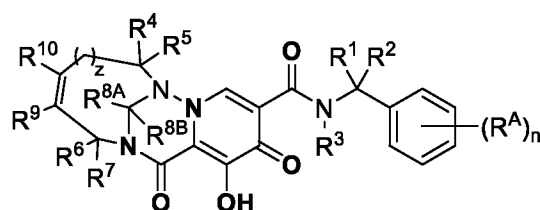
[0084] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы III, IIIa и IIIb m равно 1 или 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил и C_1 - C_3 алкилокси. В некоторых вариантах осуществления m равно 1 или 2, и каждый R^B независимо представляет собой C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 1 или 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген или C_1 -алкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 1 или 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген.

[0085] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы III, IIIa и IIIb m равно 1, и каждый R^B представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил, C_1 - C_3 галогеналкил и C_1 - C_3 алкилокси. В некоторых вариантах осуществления R^B представляет собой галоген, C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, и R^B

представляет собой галоген или C_1 – C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 1, и R^B представляет собой галоген.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы III, IIIa и IIIb m равно 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген, C_1 – C_3 алкил, C_1 – C_3 галогеналкил и C_1 – C_3 алкилокси. В некоторых вариантах осуществления m равно 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген, C_1 – C_3 алкил или C_1 – C_3 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген или C_1 – C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления m равно 2, и каждый R^B независимо представляет собой галоген.

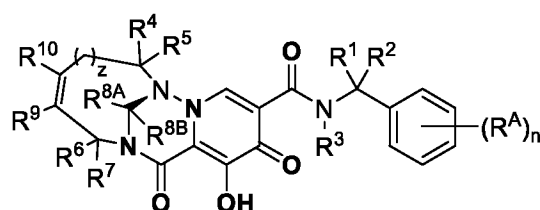
[0087] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa и IIb имеет формулу IV:



Формула IV;

где z равно 0 или 1.

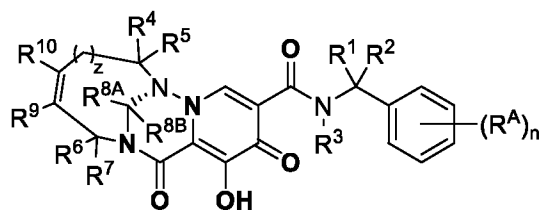
[0088] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, II, IIa и IV имеет формулу IVa:



Формула IVa;

где z равно 0 или 1.

[0089] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ib, II, IIb и IV имеет формулу IVb:



Формула IVb;

где z равно 0 или 1.

[0090] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, III и IV -X-Y- представляет собой $-CR^9=CR^{10}-$, причем каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 алкилокси. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой $-CR^9=CR^{10}-$, причем каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой $-CR^9=CR^{10}-$, причем каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой $-CR^9=CR^{10}-$, причем каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой $-CR^9=CR^{10}-$, причем каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H или F.

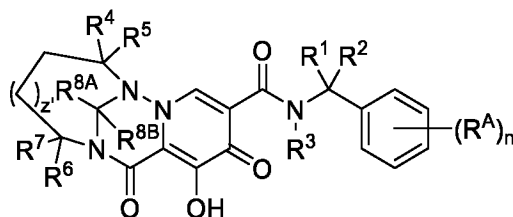
[0091] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, и IIb -X-Y- представляет собой -CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-, причем каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A} и R^{12B} независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилокси или C₁-C₆галогеналкил; или каждый R^{11A} и R^{12A} независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилокси или C₁-C₆галогеналкил; или R^{11B} и R^{12B} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–6-членное карбоциклическое кольцо; где 3–6-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3

заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила и C₁-C₃алкилокси.

[0092] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, и IIb -X-Y- представляет собой -CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-, причем каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A} и R^{12B} независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилокси или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-, причем каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A} и R^{12B} независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-, причем каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A} и R^{12B} независимо представляет собой H, галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-, причем каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A} и R^{12B} независимо представляет собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-, причем каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A} и R^{12B} независимо представляет собой H или F. В некоторых вариантах осуществления -X-Y- представляет собой -CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-, причем каждый R^{11A}, R^{11B}, R^{12A} и R^{12B} представляет собой H.

[0093] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa и IIb -X-Y- представляет собой -CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-, причем каждый R^{11A} и R^{12A} независимо представляет собой H, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилокси или C₁-C₆галогеналкил; или R^{11B} и R^{12B} совместно с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют 3–6-членное карбоциклическое кольцо; где 3–6-членное карбоциклическое кольцо необязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила и C₁-C₃алкилокси.

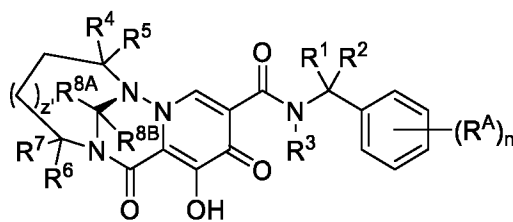
[0094] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa и IIb имеет формулу V:



Формула V;

где z' равно 1 или 2.

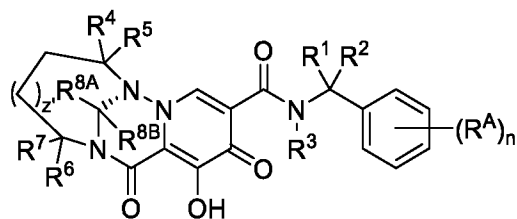
[0095] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, II, IIa и V имеет формулу Va:



Формула Va;

где z' равно 1 или 2.

[0096] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ib, II, IIb и V имеет формулу Vb:



Формула Vb;

где z' равно 1 или 2.

[0097] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы V, Va и Vb, описанных в данном документе, z' равно 1. В некоторых вариантах осуществления z' равно 2.

[0098] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и Vb, описанных в настоящем документе, R^{8A} представляет собой H, а R^{8B} представляет собой H, C₁-C₃алкил или бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой H, а R^{8B} представляет собой H или C₁-C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой H, а R^{8B} представляет собой H или бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой H, а R^{8B} представляет собой C₁-C₃алкил или бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой H, а R^{8B} представляет собой C₁-C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой H, а R^{8B} представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} и R^{8B} представляют собой H.

[0099] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и Vb, описанных в настоящем документе, R^{8A} представляет собой C₁-C₃алкил, а R^{8B} представляет собой H, C₁-C₃алкил или бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой C₁-C₃алкил, а R^{8B} представляет собой H или C₁-C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой C₁-C₃алкил, а R^{8B} представляет собой H или бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой C₁-C₃алкил, а R^{8B} представляет собой C₁-C₃алкил или бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой C₁-C₃алкил, а R^{8B} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой C₁-C₃алкил, а R^{8B} представляет собой бензил. В некоторых вариантах осуществления как R^{8A} , так и R^{8B} независимо представляет собой C₁-C₃алкил.

[0100] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и Vb, описанных в настоящем документе, R^{8A} представляет собой бензил, а R^{8B} представляет собой H, C_1 - C_3 алкил или бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой бензил, а R^{8B} представляет собой H или C_1 - C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой бензил, а R^{8B} представляет собой H или бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой бензил, а R^{8B} представляет собой C_1 - C_3 алкил или бензил. В некоторых вариантах осуществления R^{8A} представляет собой бензил, а R^{8B} представляет собой C_1 - C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^{8A} представляет собой бензил, а R^{8B} представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления как R^{8A} , так и R^{8B} представляют собой бензил.

[0101] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и Vb, описанных в настоящем документе, R^1 представляет собой H, C_1 - C_3 алкил или фенил, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или фенил, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H или C_1 - C_3 алкил, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_3 алкил или фенил, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления как R^1 , так и R^2 представляют собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_3 алкил, а R^2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой фенил, а R^2 представляет собой H.

[0102] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и Vb, описанных в настоящем документе, R^1 представляет собой H, C_1 - C_3 алкил или фенил, а R^2 представляет собой C_1 - C_3 алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R^1 представляет собой H или фенил, а R^2

представляет собой C₁-C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой H или C₁-C₃алкил, а R² представляет собой C₁-C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления R¹ представляет собой C₁-C₃алкил или фенил, а R² представляет собой C₁-C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой H, а R² представляет собой C₁-C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹ и R² независимо представляет собой C₁-C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R¹ представляет собой фенил, а R² представляет собой C₁-C₃алкил. В некоторых вариантах осуществления каждый R¹ и R² независимо представляет собой H или C₁-C₃алкил.

[0103] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa и IVb, описанных в настоящем документе, каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, где C₁-C₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой H или C₁-C₆алкил, где C₁-C₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси; и R⁵ представляет собой H или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой H или C₁-C₆алкил, где C₁-C₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси; и R⁵ представляет собой H.

[0104] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы IV, IVa и IVb, описанных в данном документе, R⁴ представляет собой галоген или C₁-C₆алкил, где C₁-C₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси; и R⁵ представляет собой H, галоген или C₁-C₆алкил, где C₁-C₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо

выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой галоген или C₁-C₆алкил, где C₁-C₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси; и R⁵ представляет собой H, галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой галоген или C₁-C₆алкил, где C₁-C₆алкил необязательно замещен 1, 2 или 3 группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси; и R⁵ представляет собой H.

[0105] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa или IVb, описанных в данном документе, каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой H, Me, OMe или CH₂F. В некоторых вариантах осуществления изобретения R⁴ представляет собой H, Me, OMe или CH₂F, а R⁵ представляет собой H.

[0106] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и Vb, описанных в настоящем документе, R⁴ и R⁵ соединены вместе с образованием 4–6-членного гетероциклического кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S.

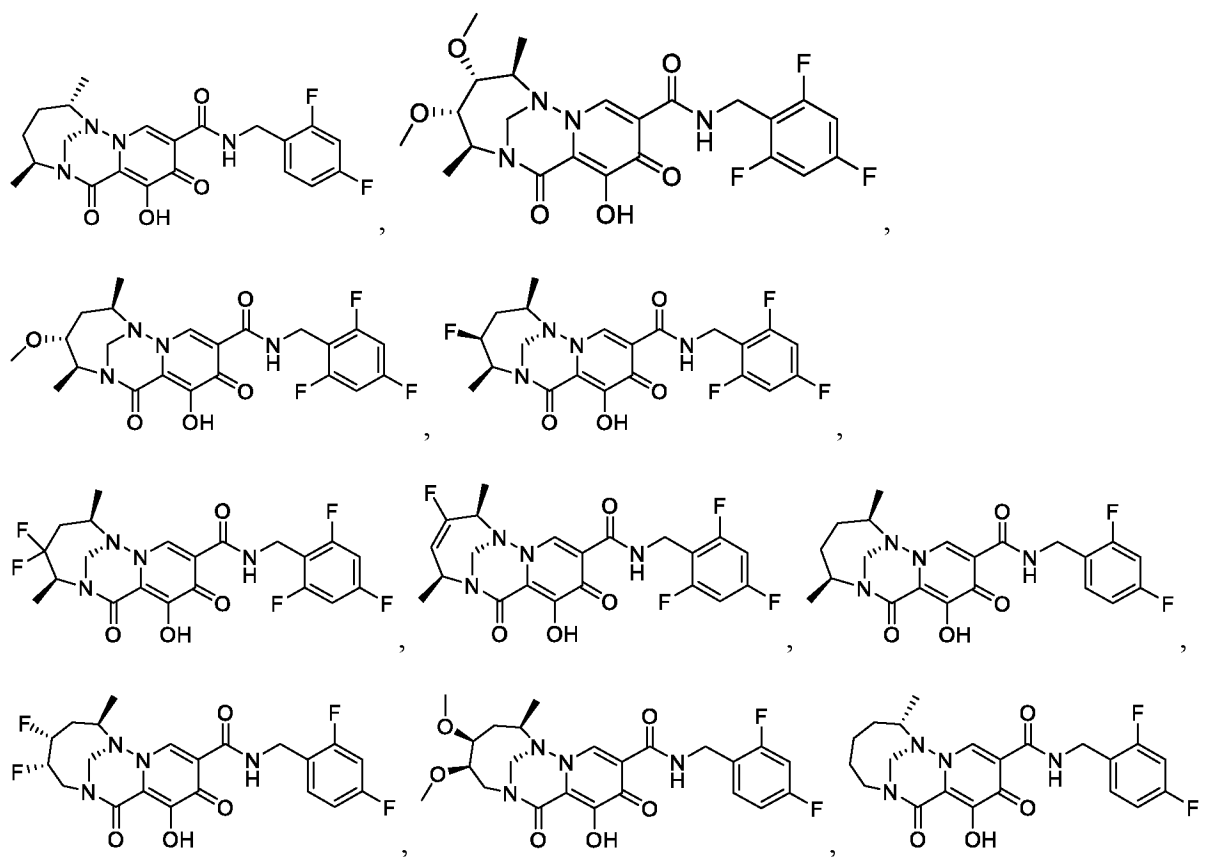
[0107] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и Vb, описанных в настоящем документе, R⁴ и R⁵ соединены вместе с образованием 3–6-членного карбоциклического кольца.

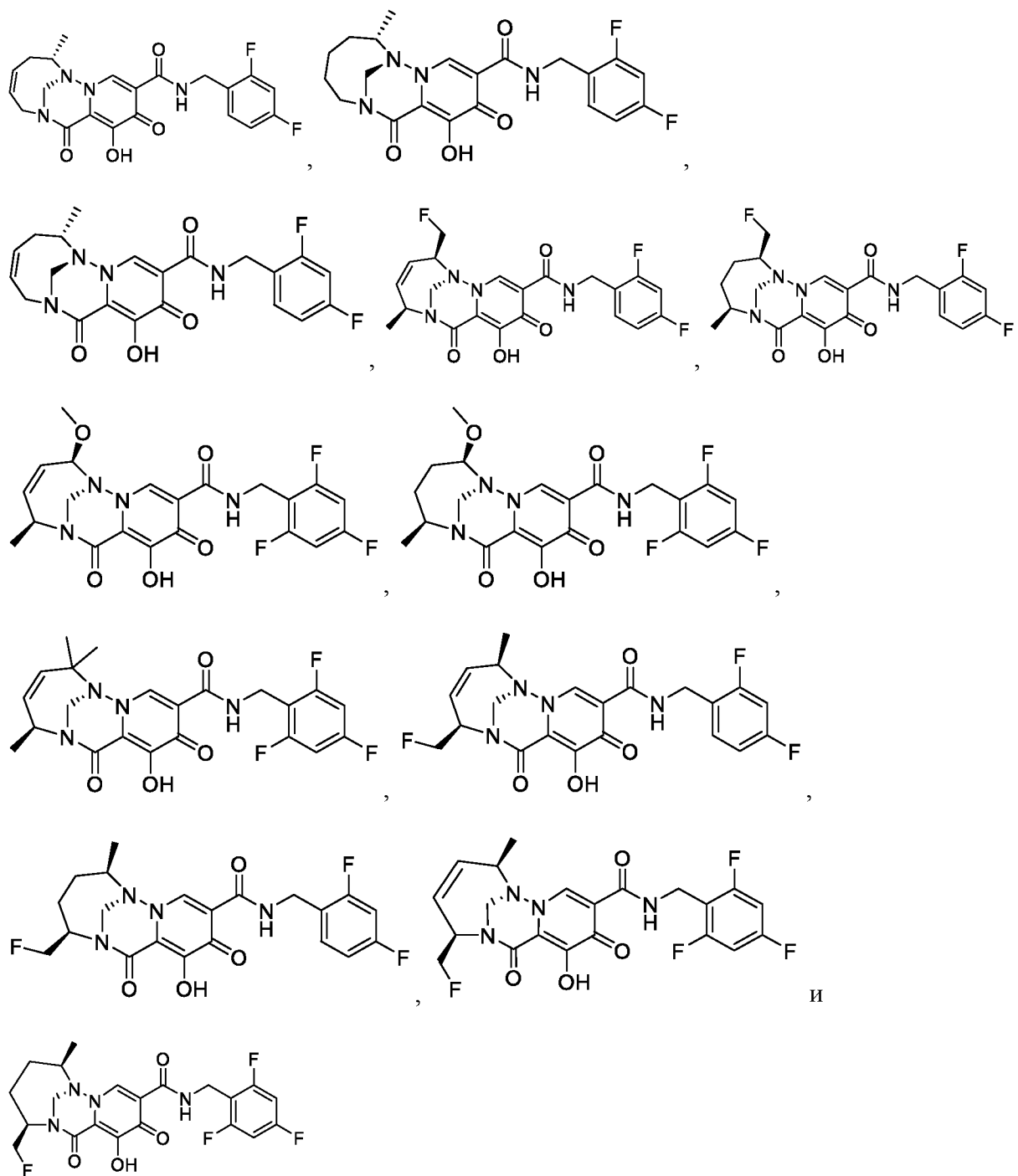
[0108] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и Vb, описанных в настоящем документе, R⁶ представляет собой H, галоген, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой H, галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления R⁶ представляет собой галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах

осуществления R^6 представляет собой C_1 – C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^6 представляет собой H.

[0109] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va и IVb, описанных в настоящем документе, R^7 представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил или C_1 – C_6 галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H, галоген или C_1 – C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой галоген или C_1 – C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой C_1 – C_6 алкил. В некоторых вариантах осуществления R^7 представляет собой H.

[0110] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбраны из группы, состоящей из:

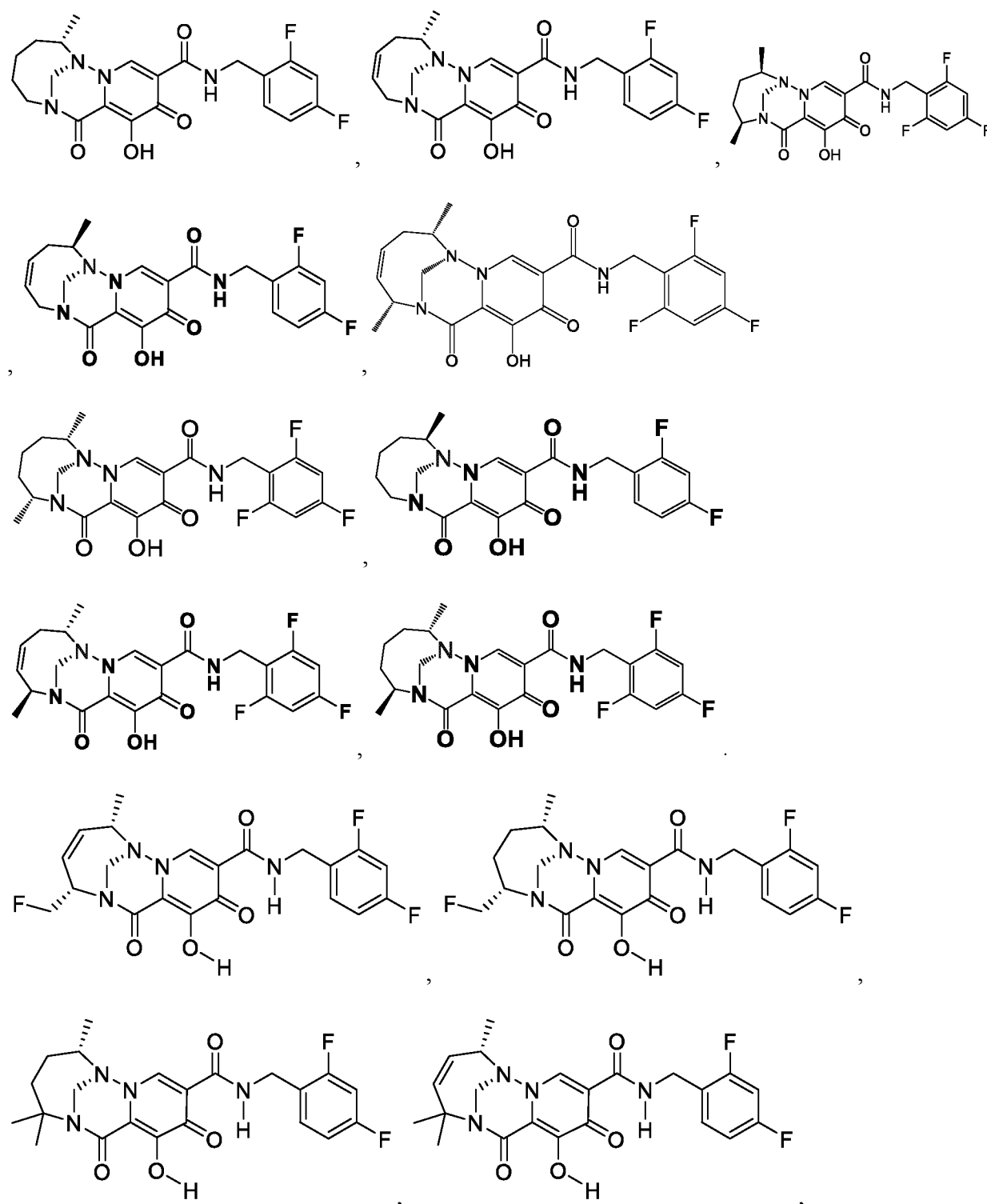


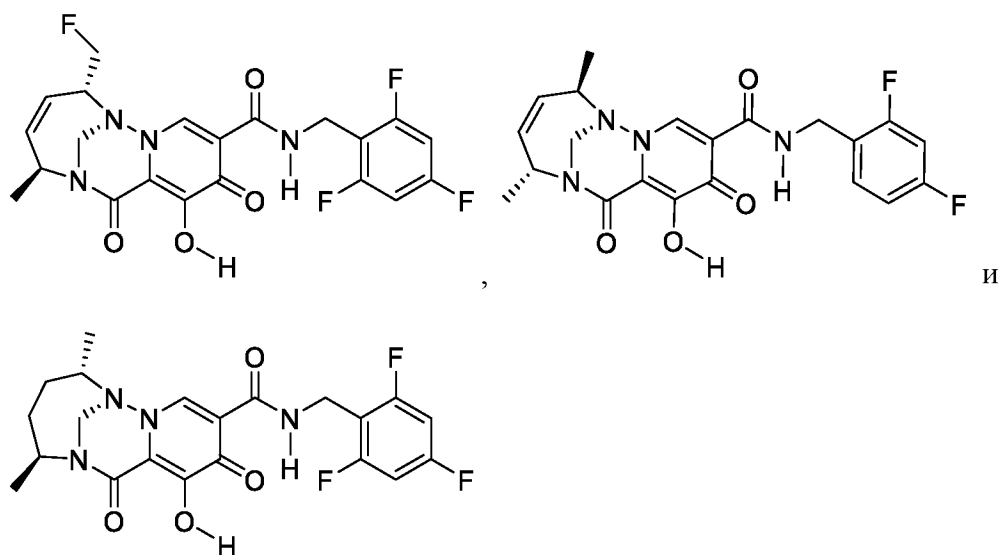


[0111] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбраны из группы, состоящей из:

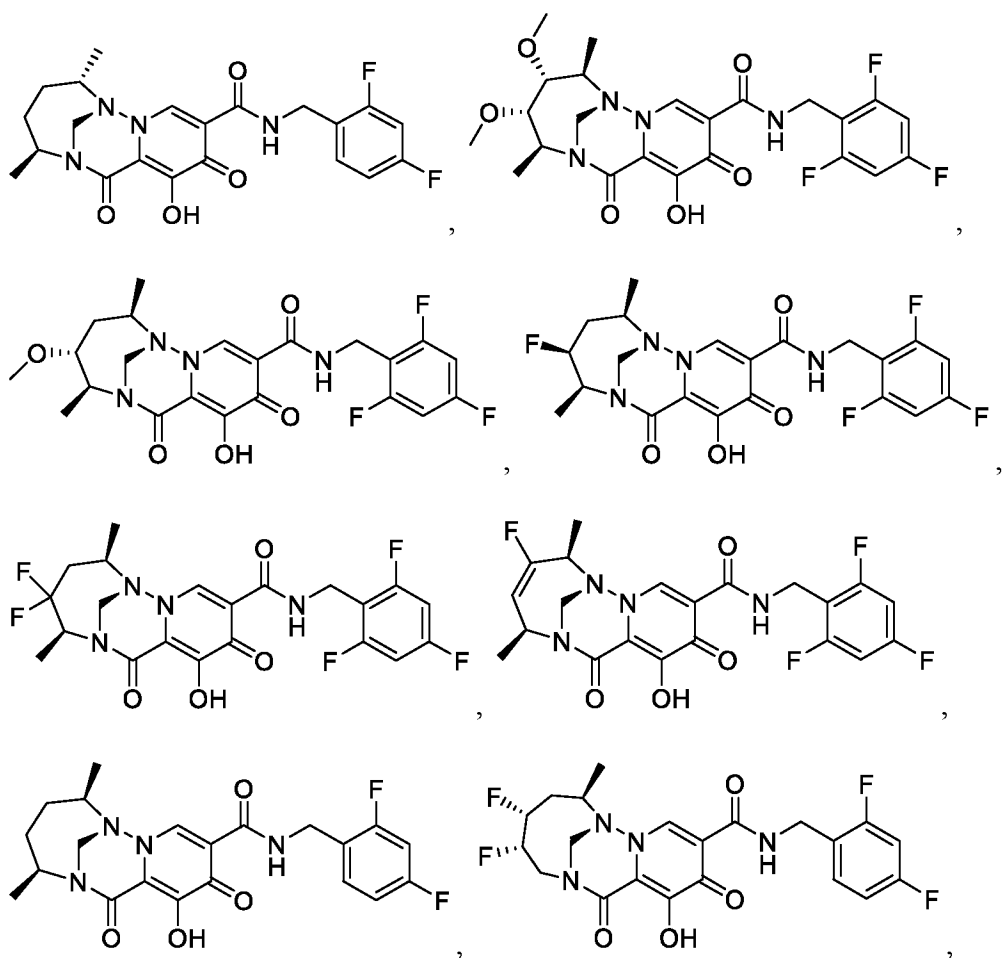


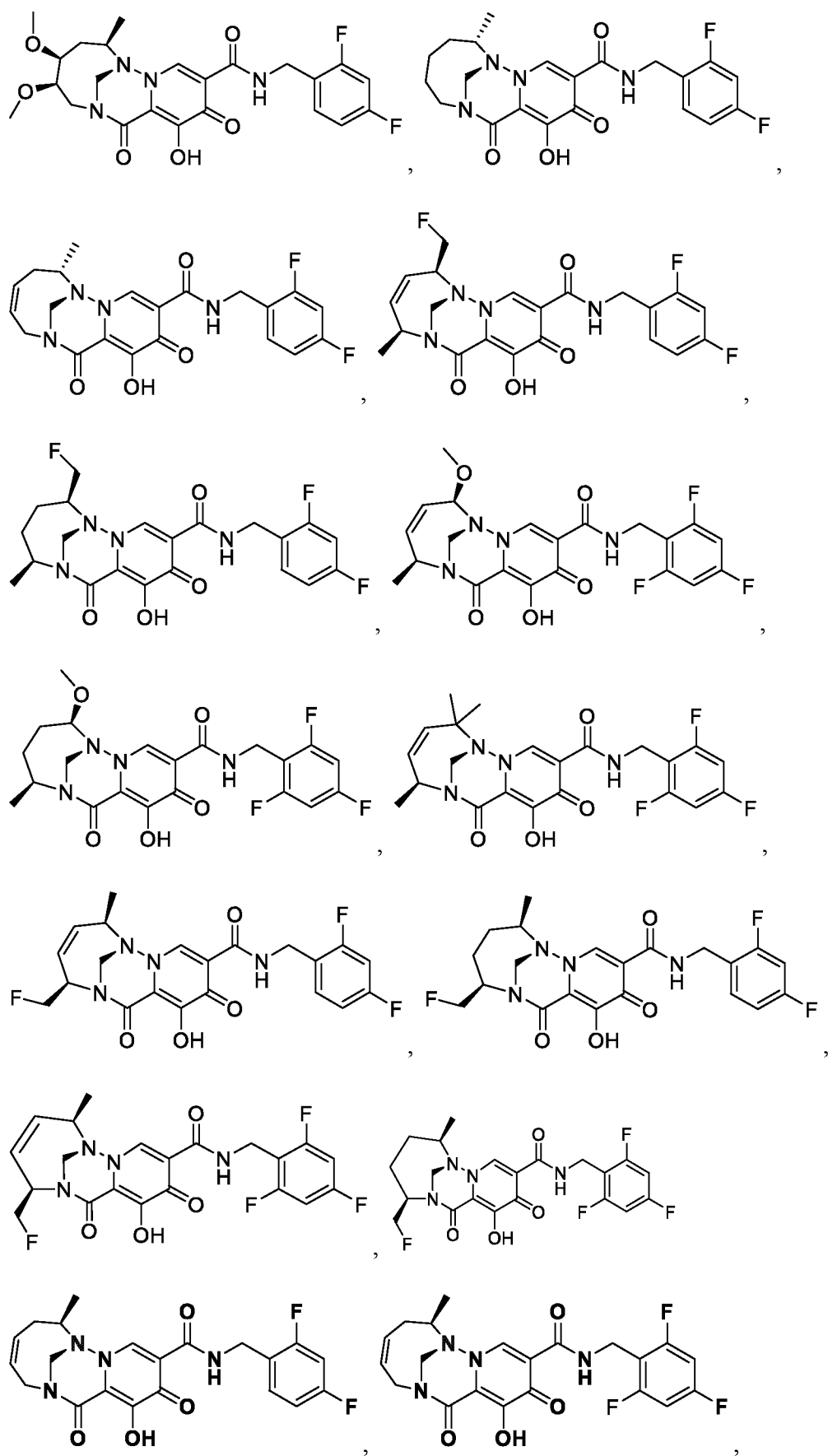
[0112] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбраны из группы, состоящей из:

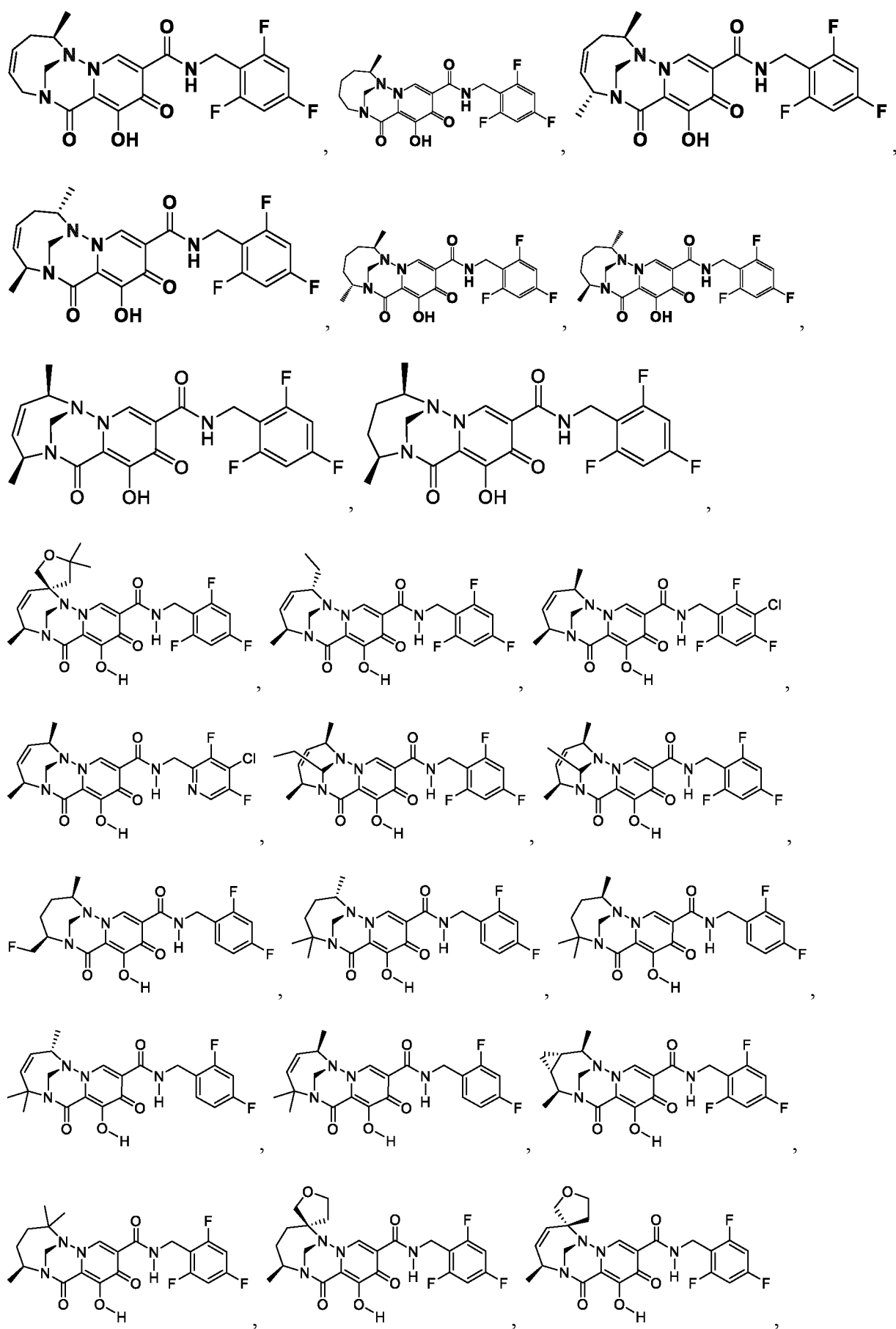


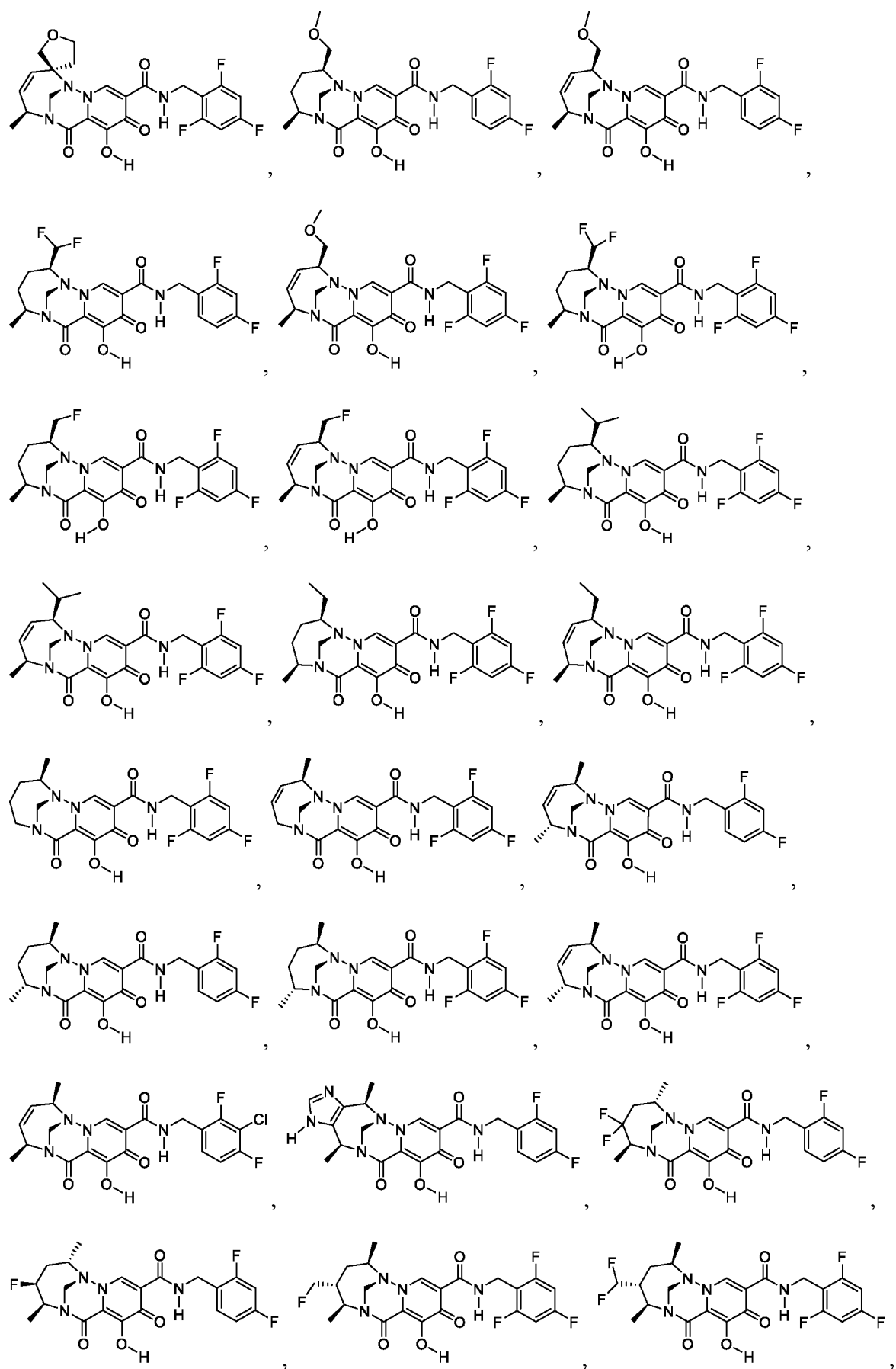


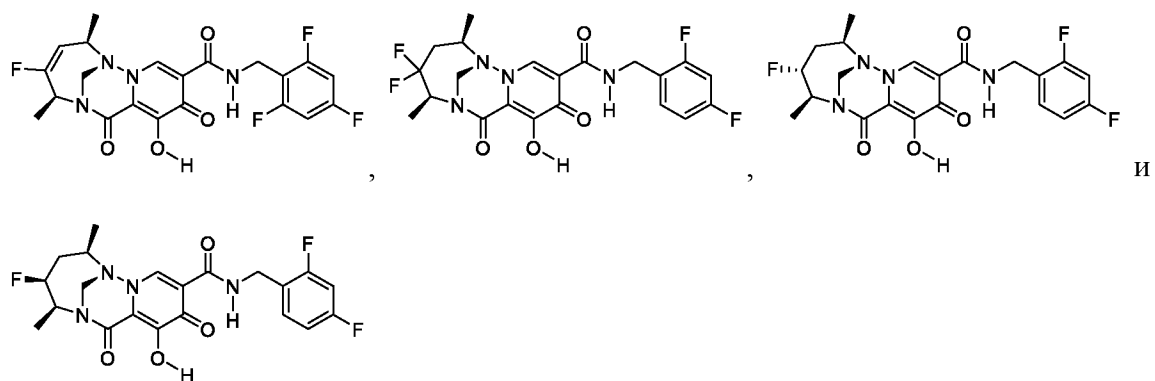
[0113] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбрано из группы, состоящей из:



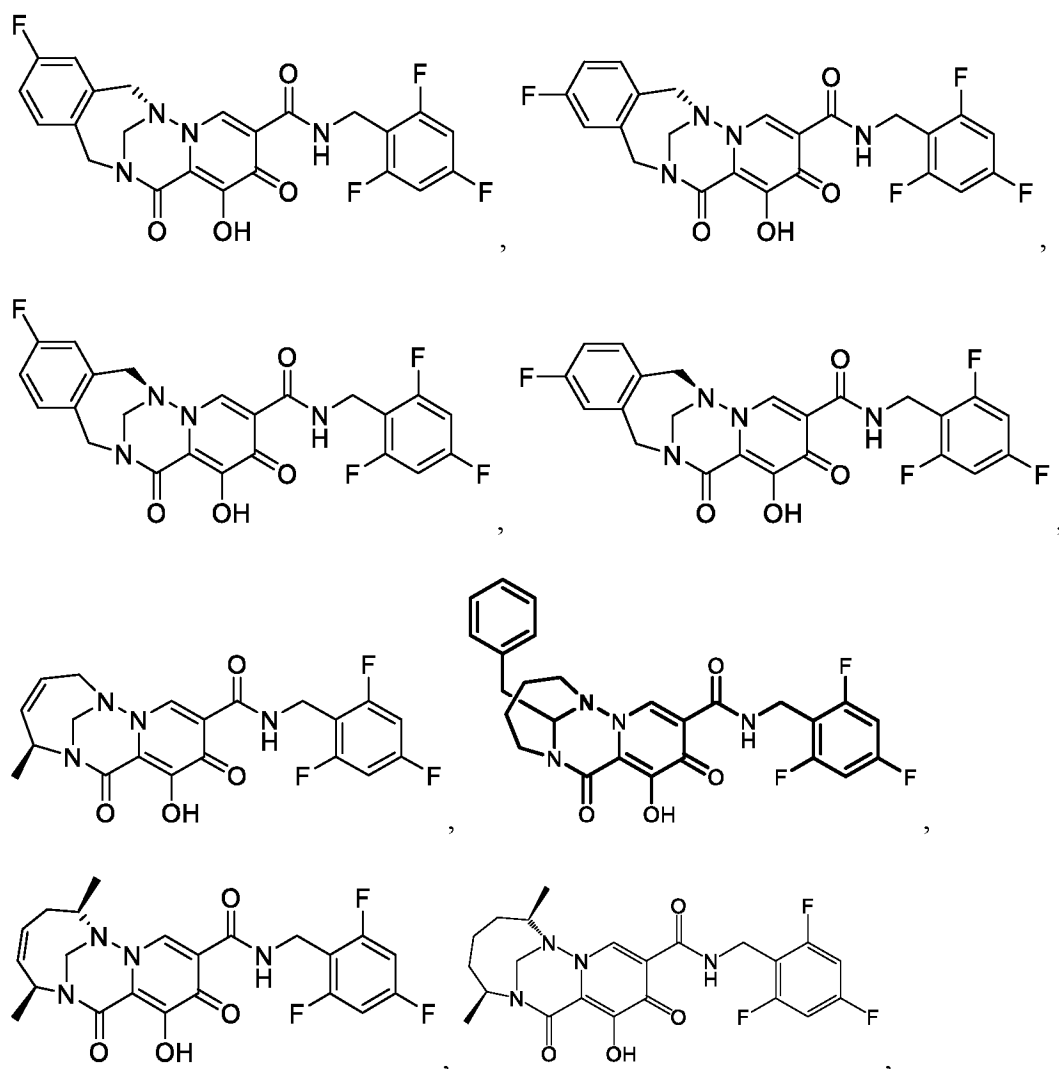


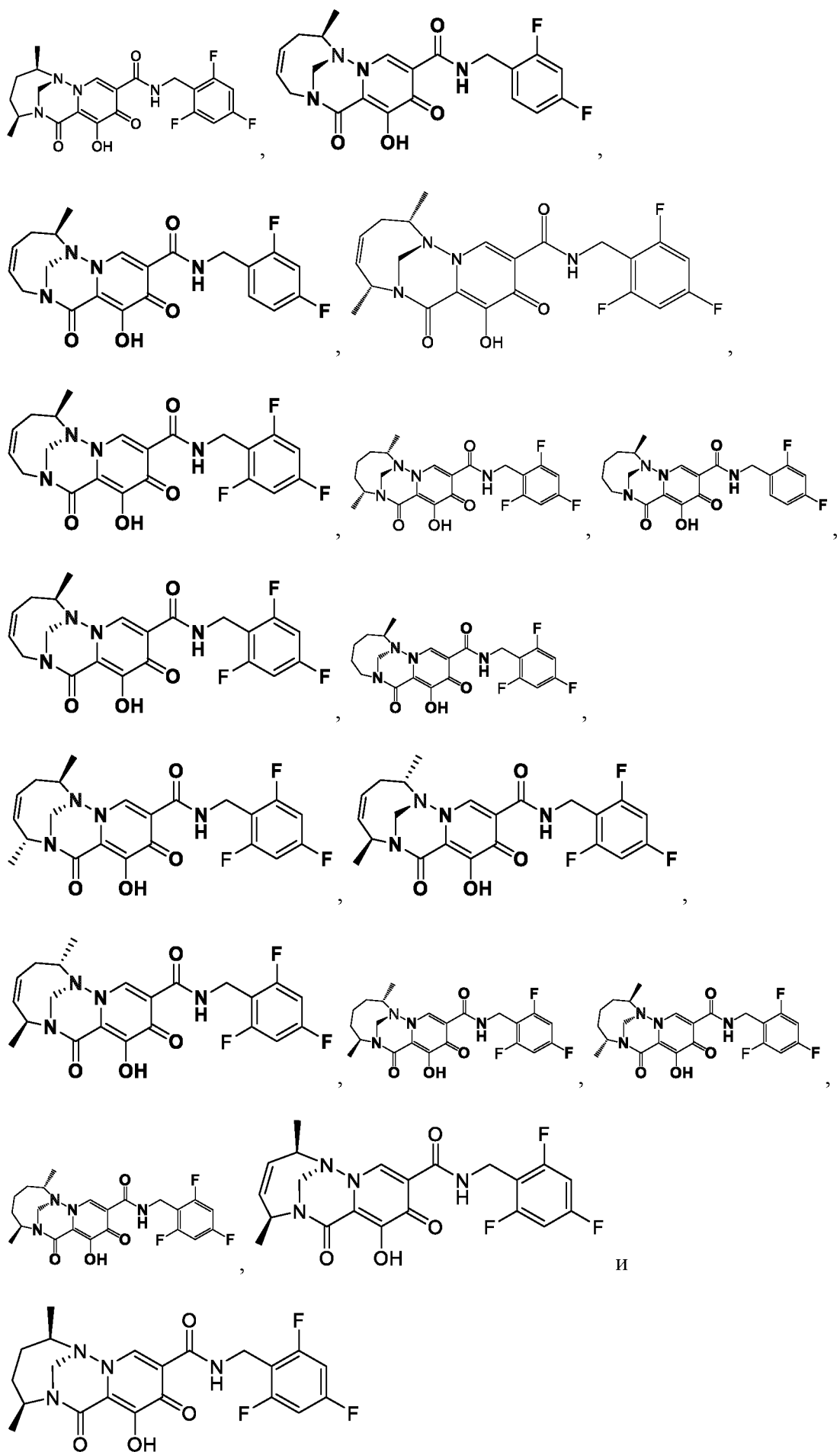




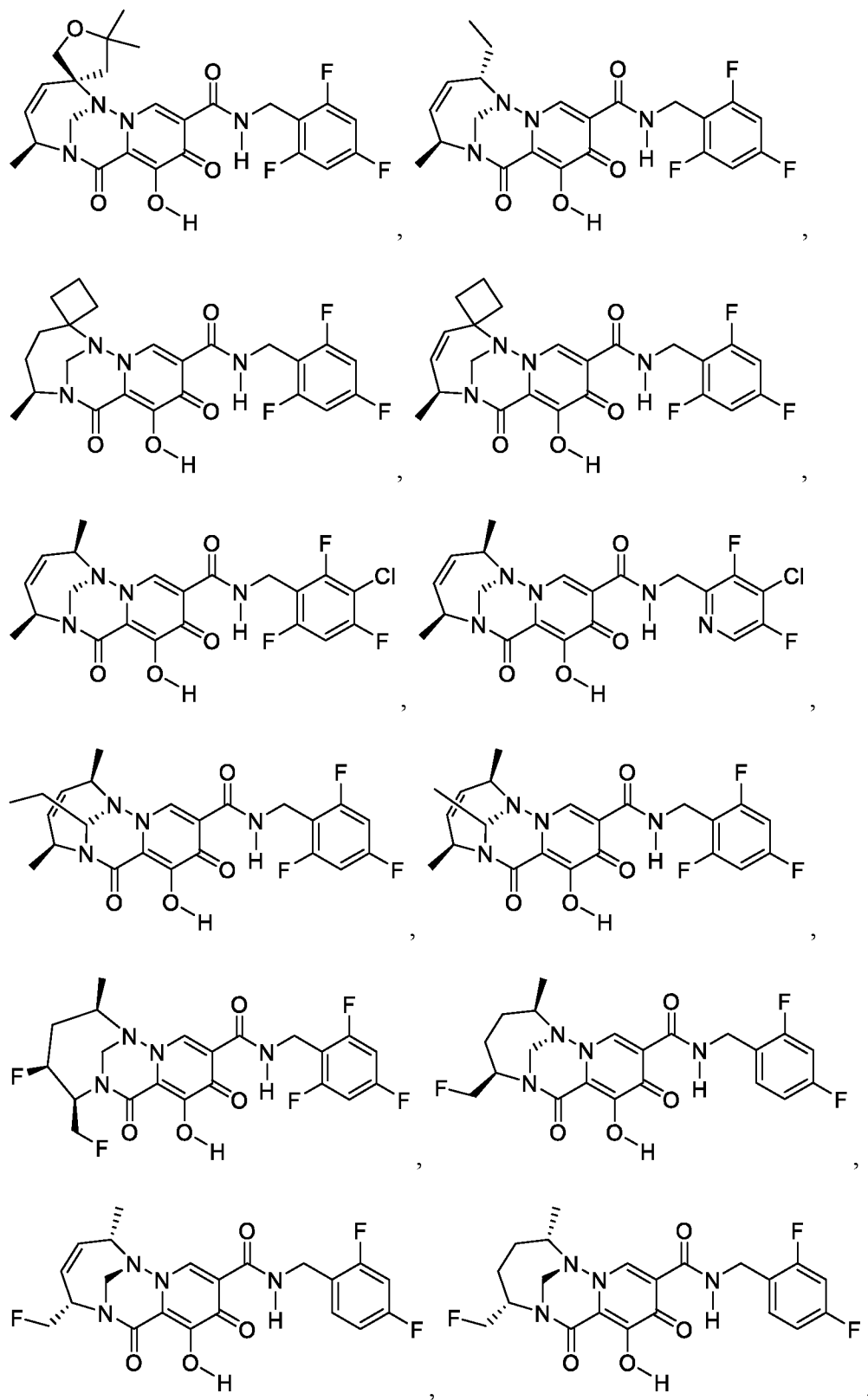


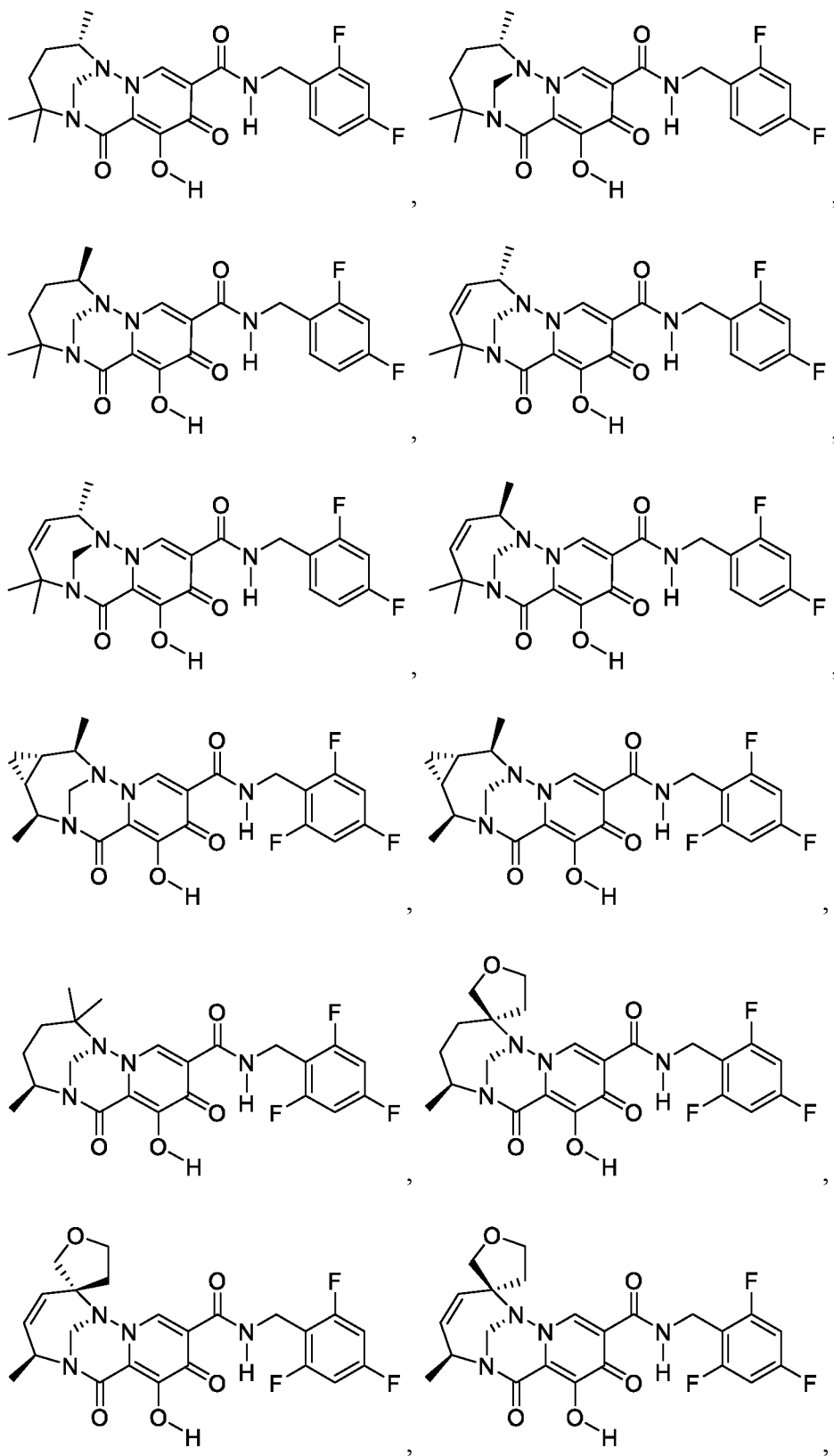
[0114] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбраны из группы, состоящей из:

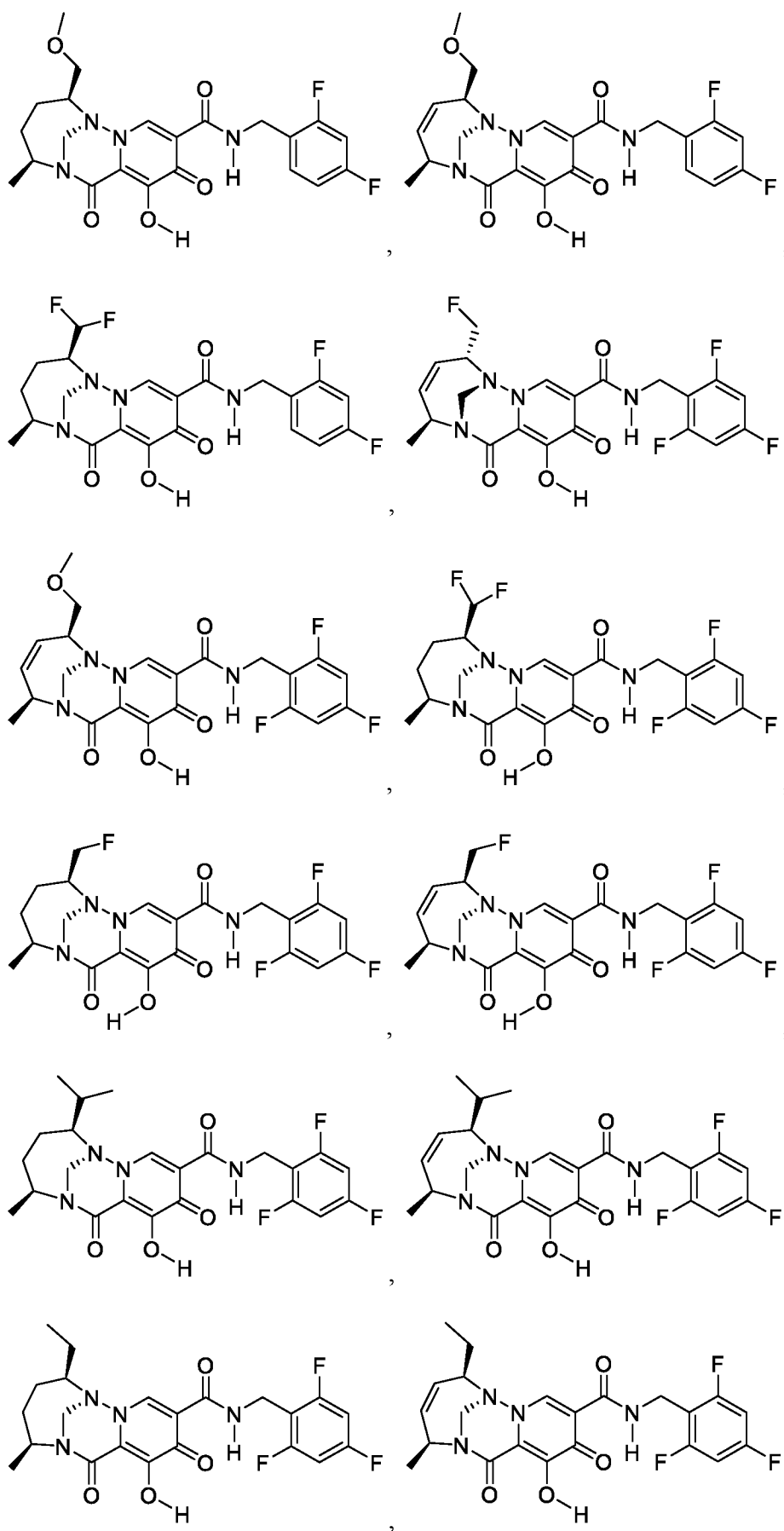


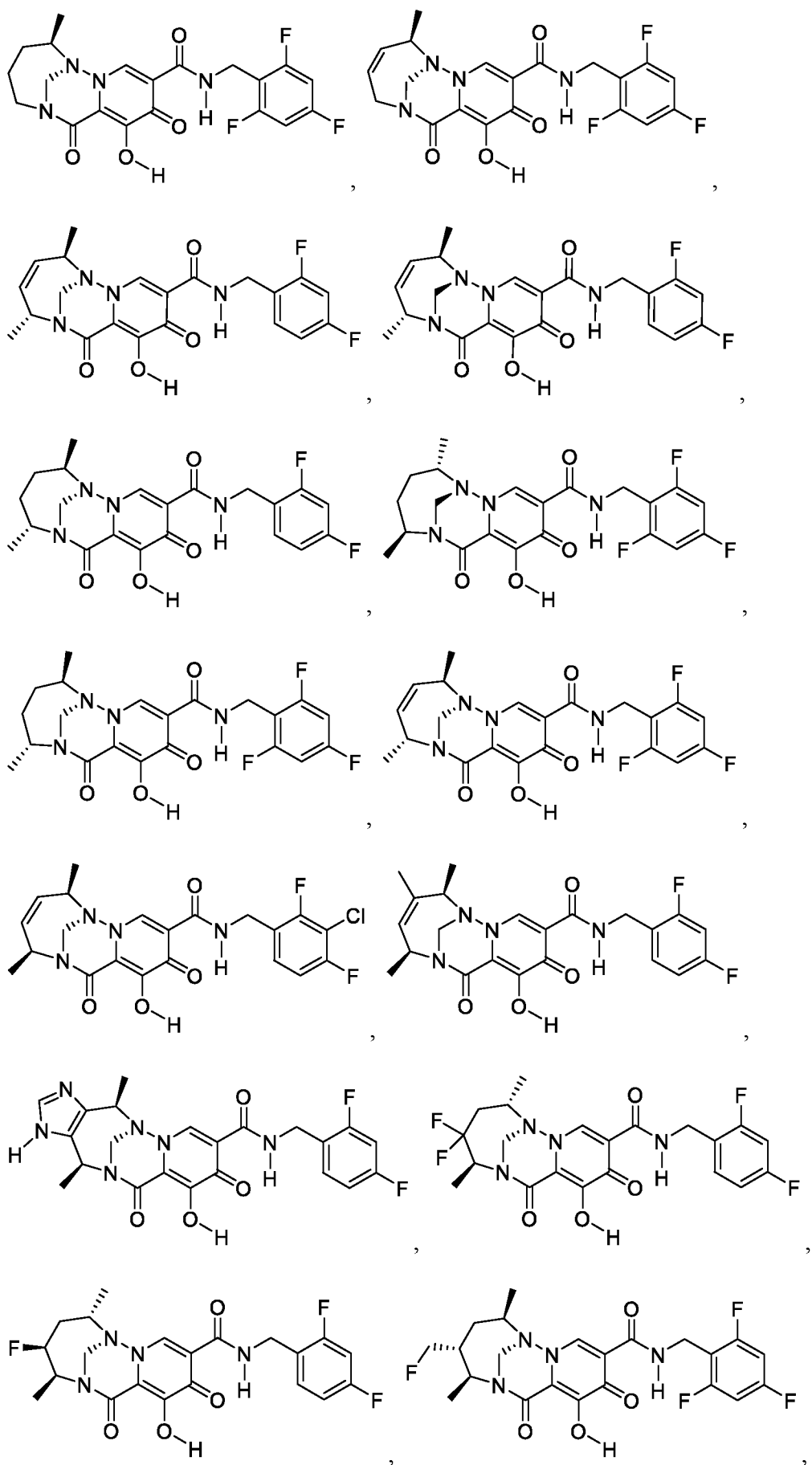


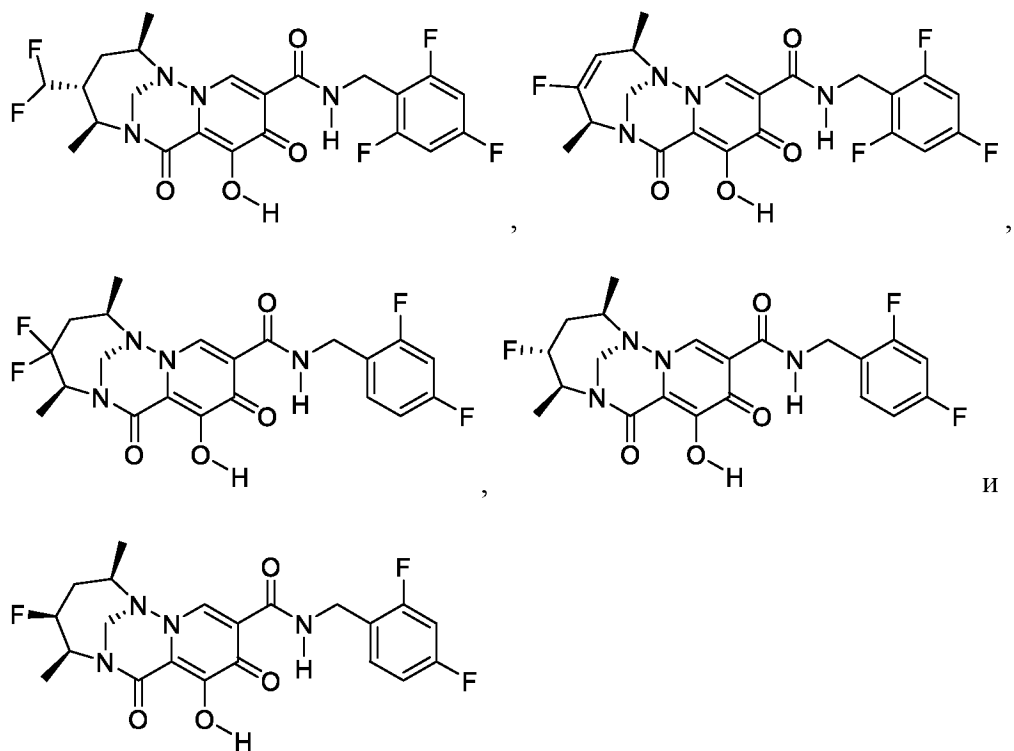
[0115] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбраны из группы, состоящей из:



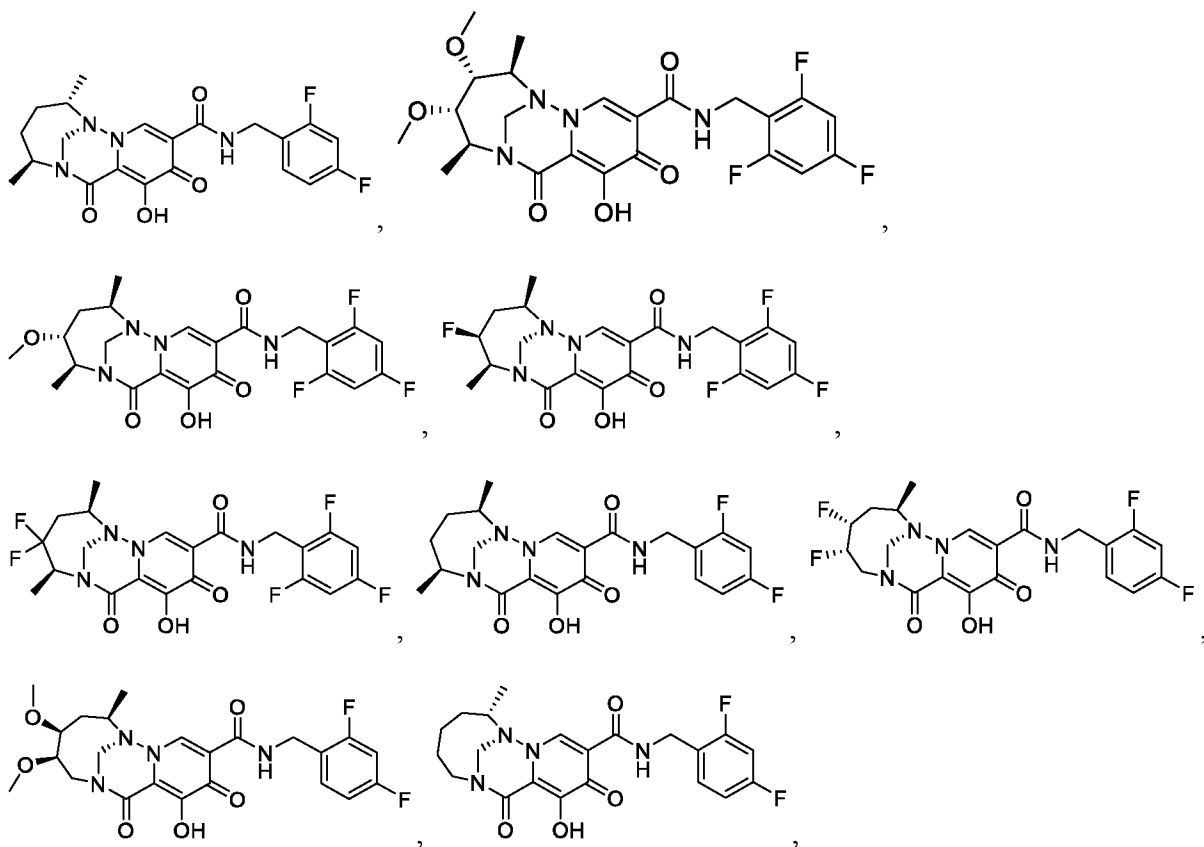


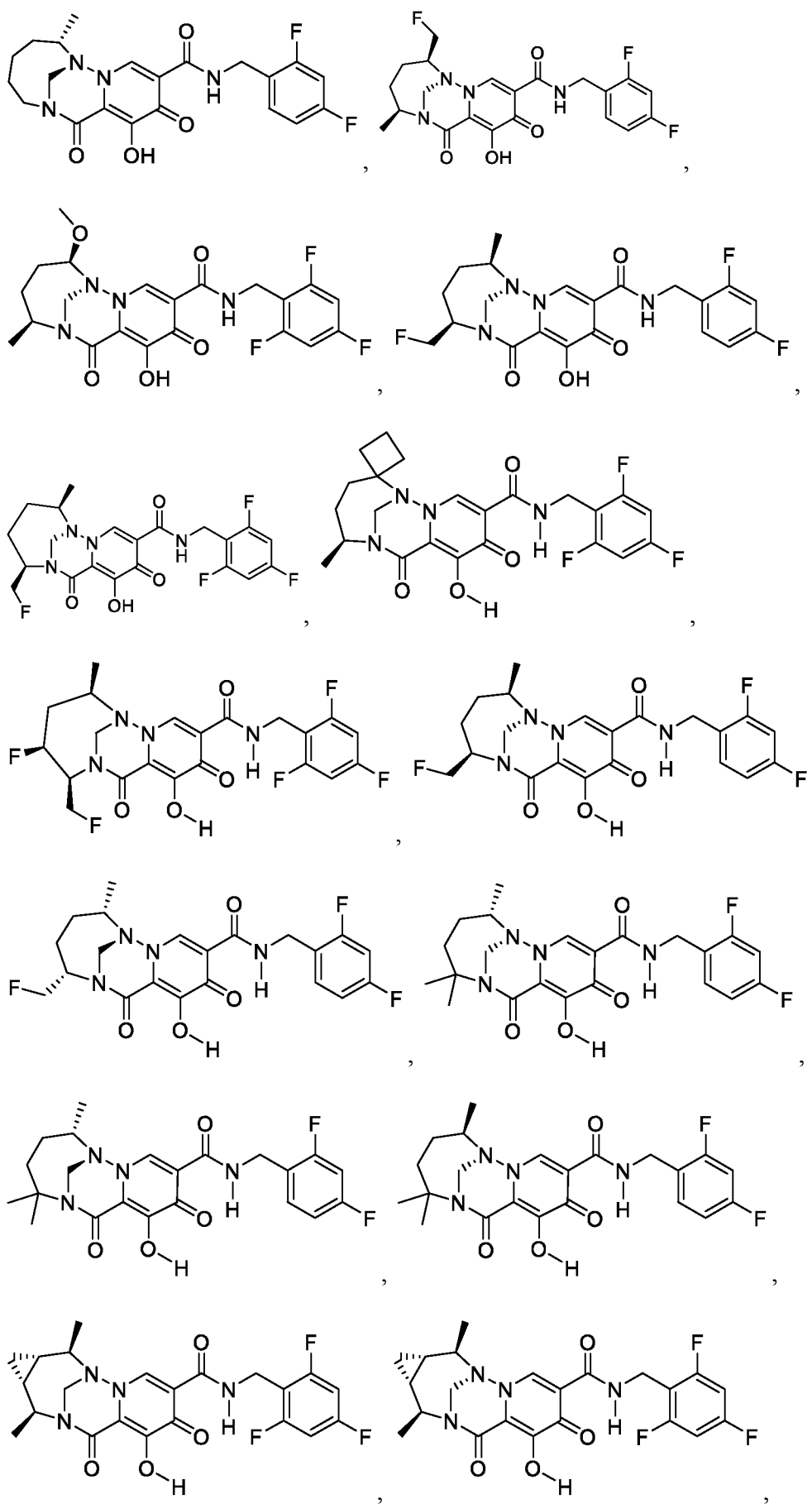


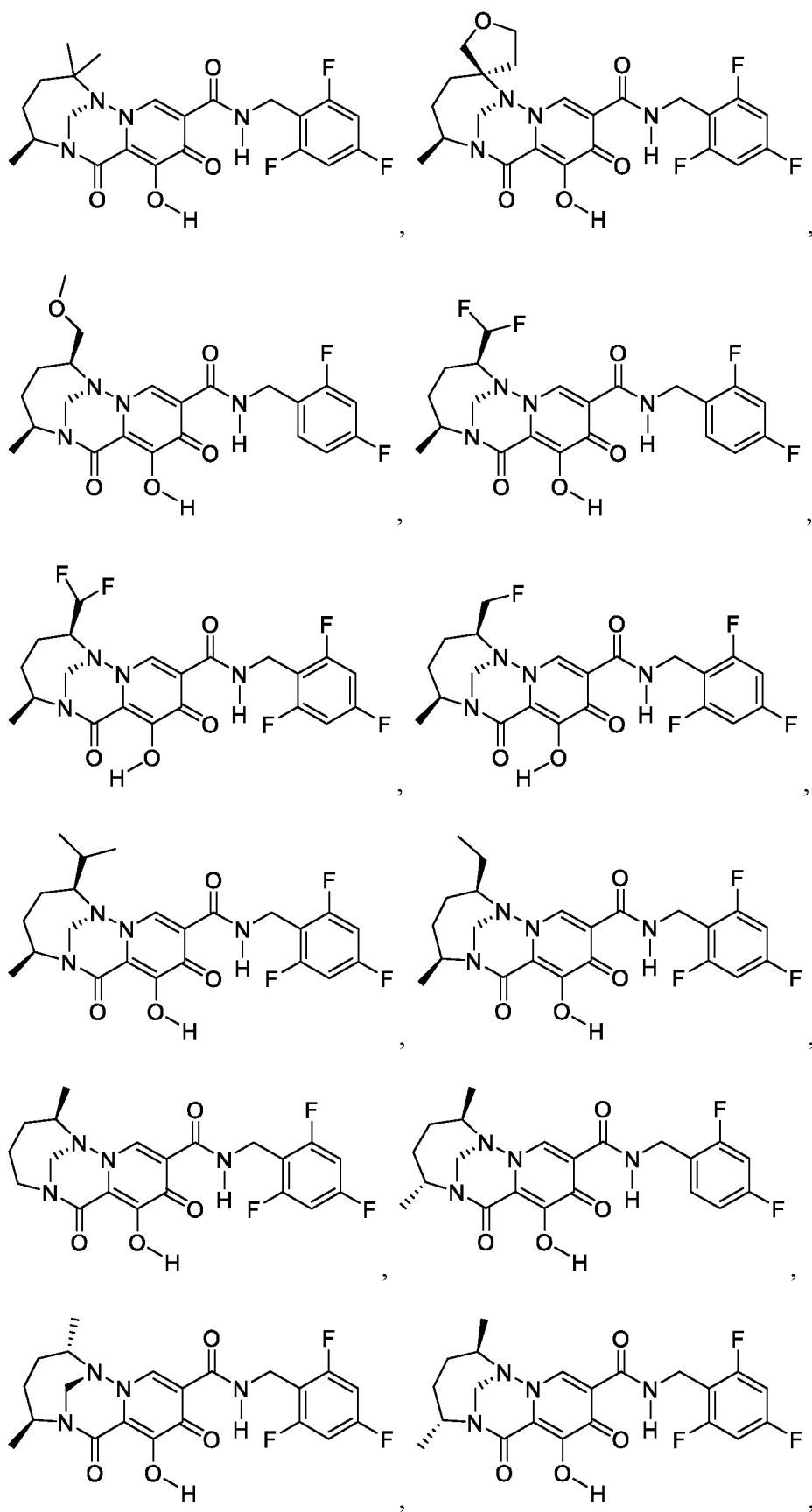


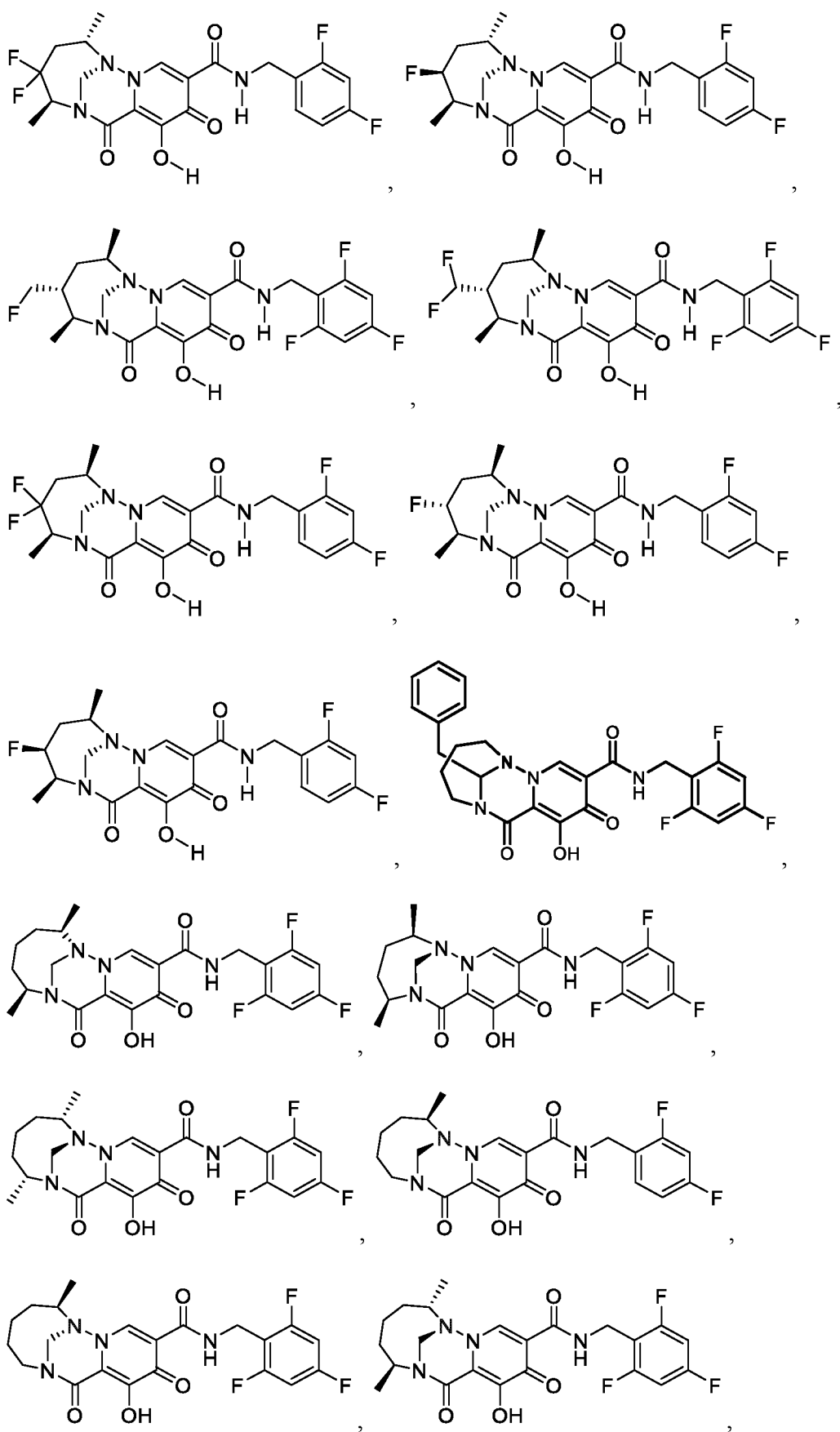


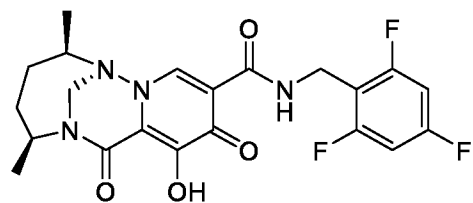
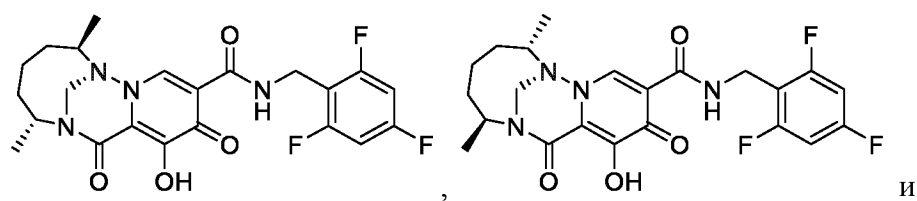
[0116] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбраны из группы, состоящей из:



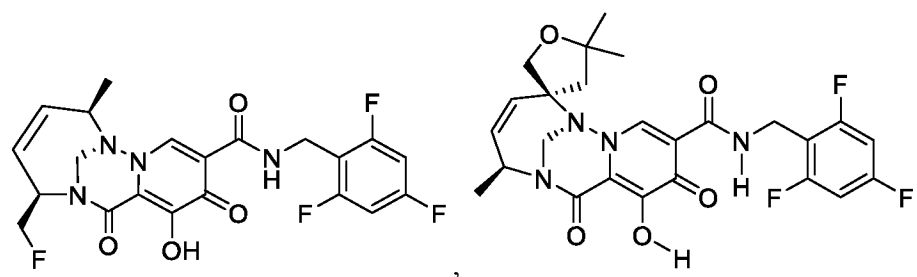
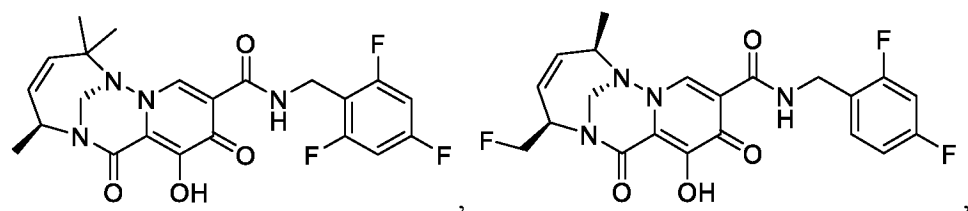
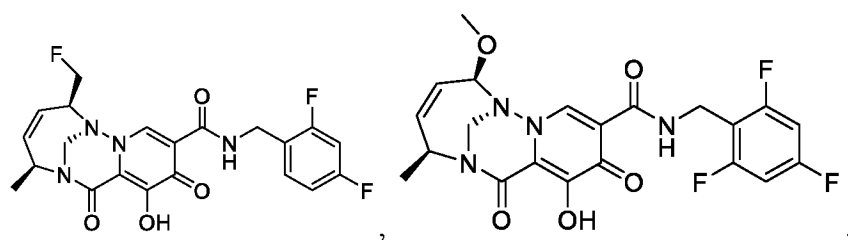
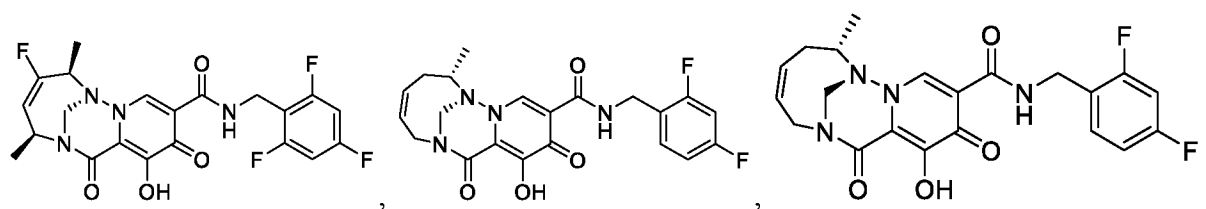


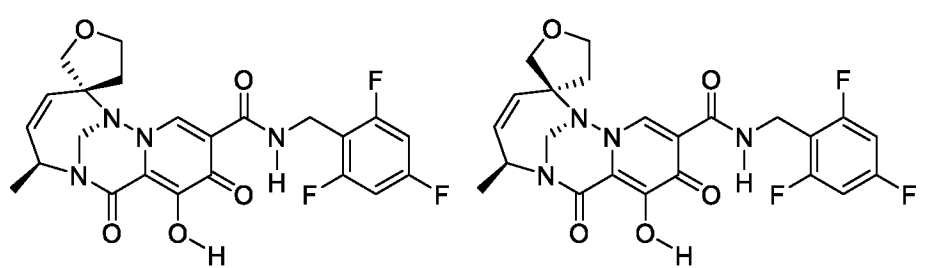
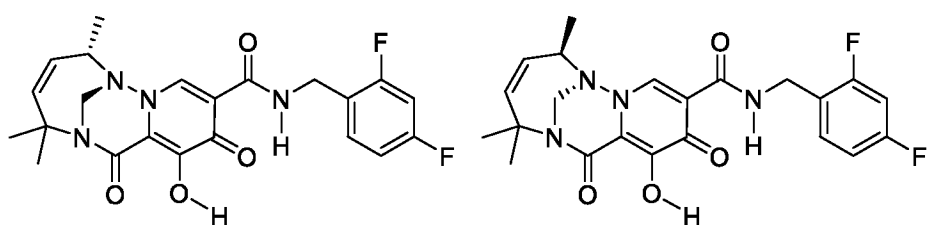
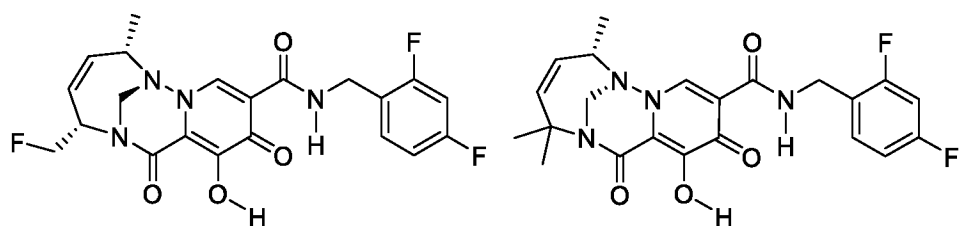
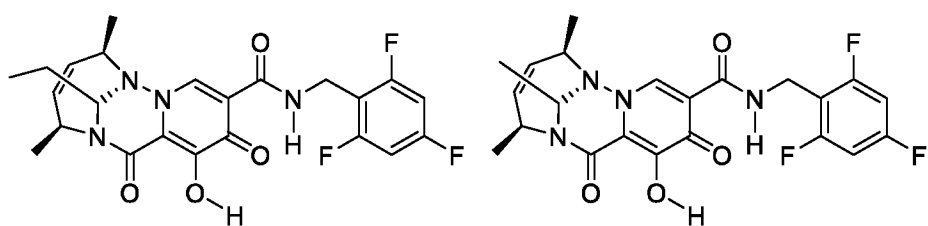
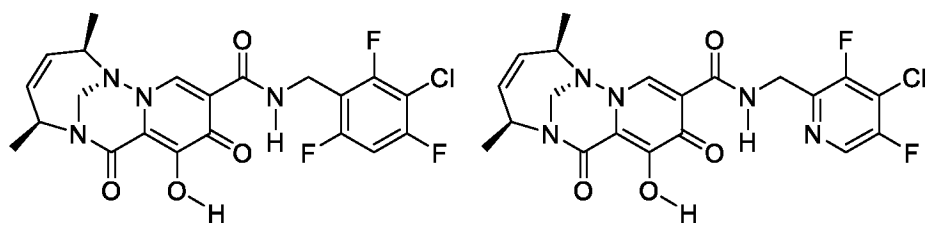
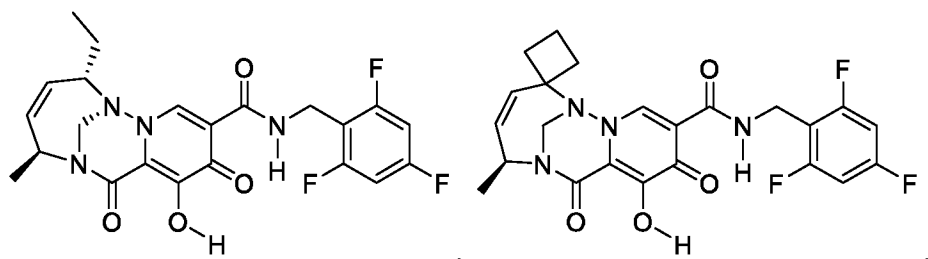


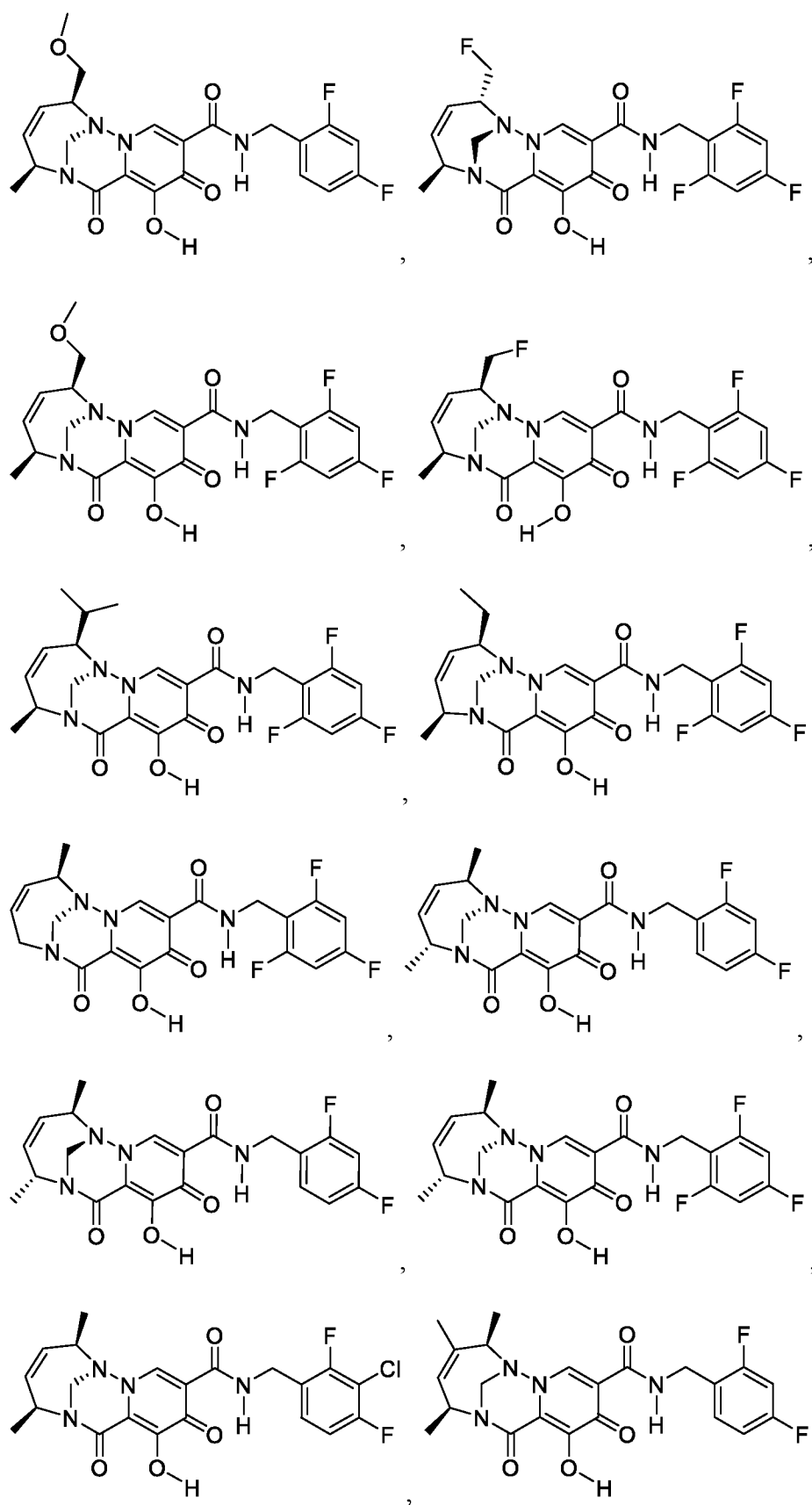


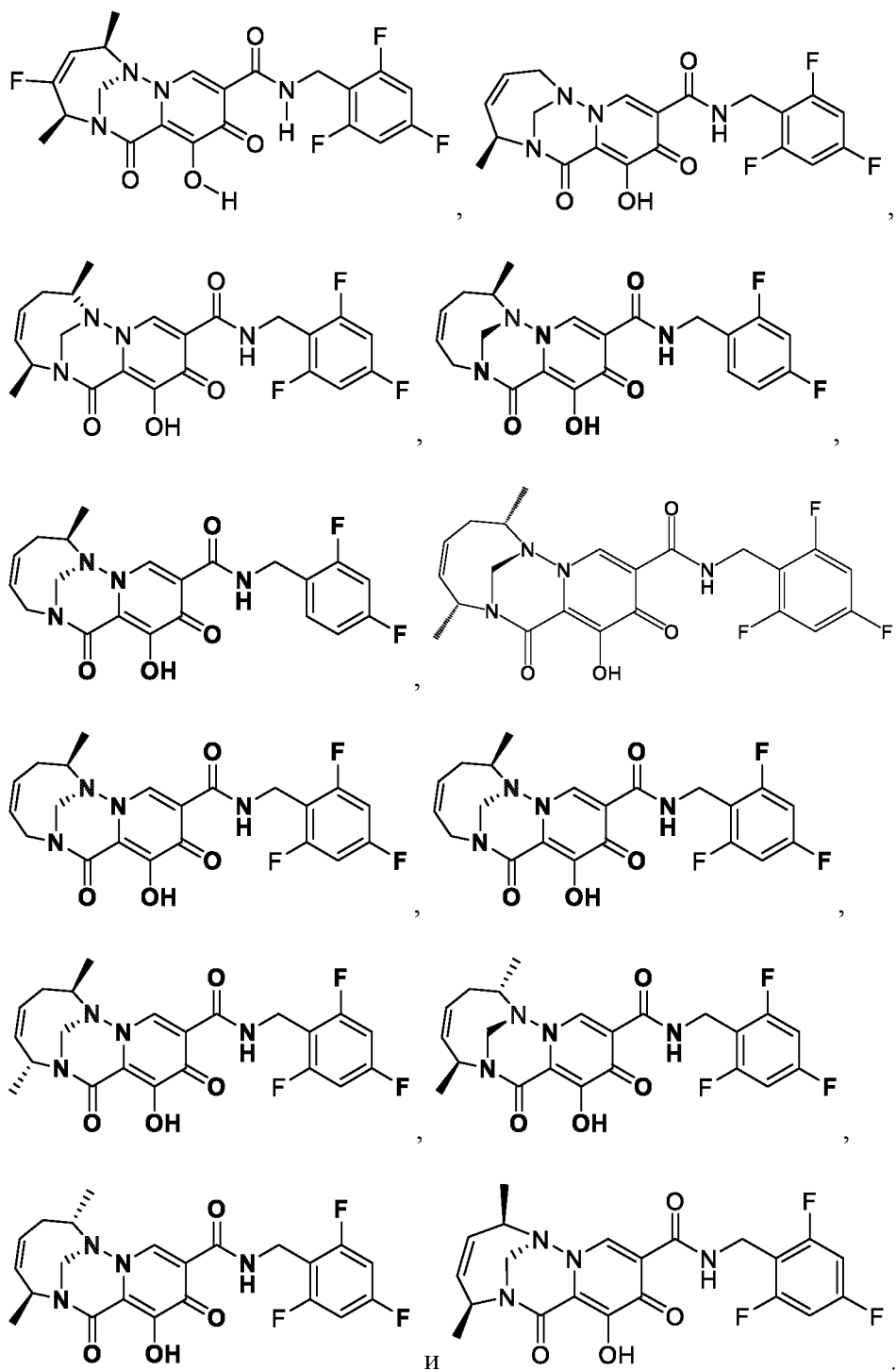


[0117] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбраны из группы, состоящей из:

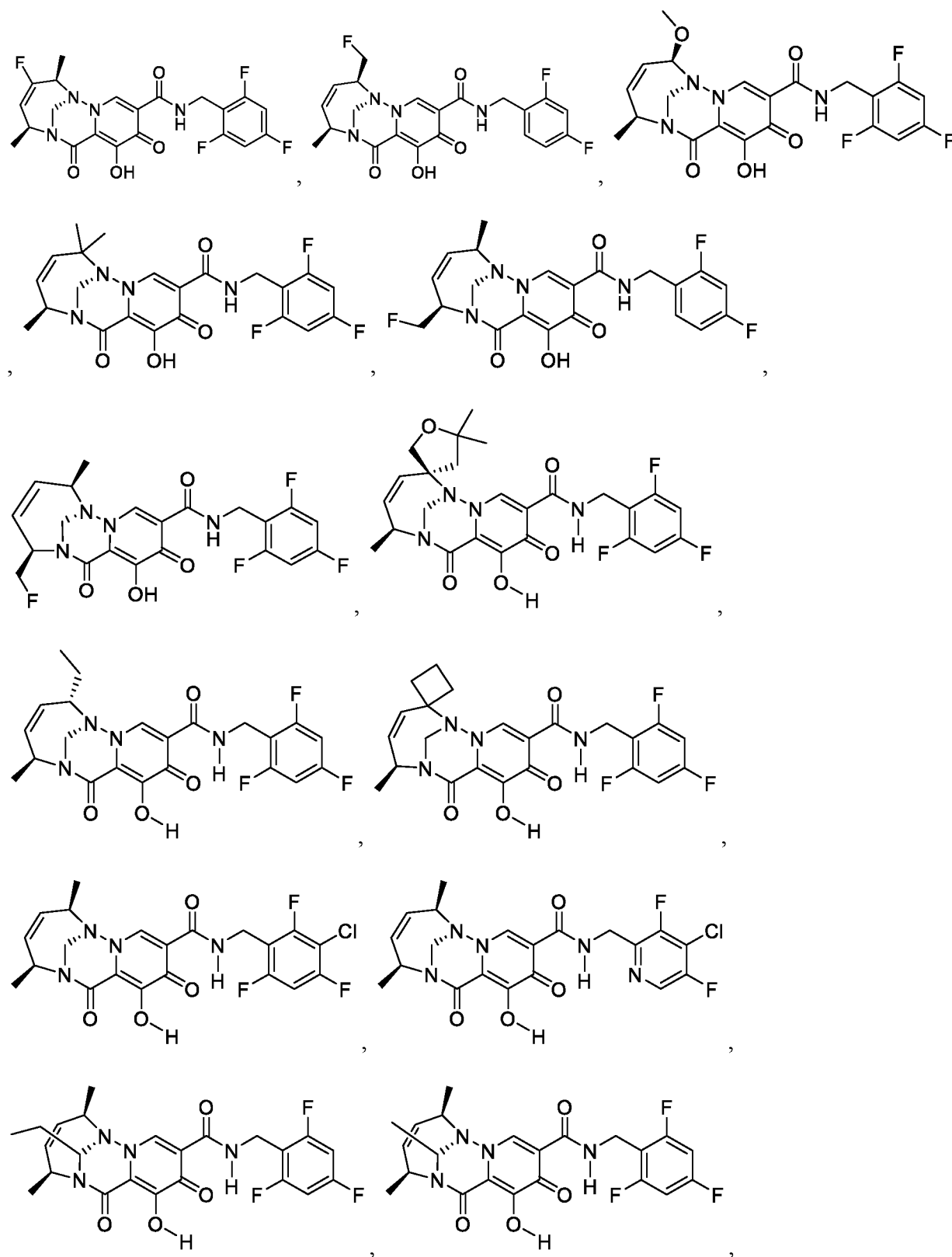




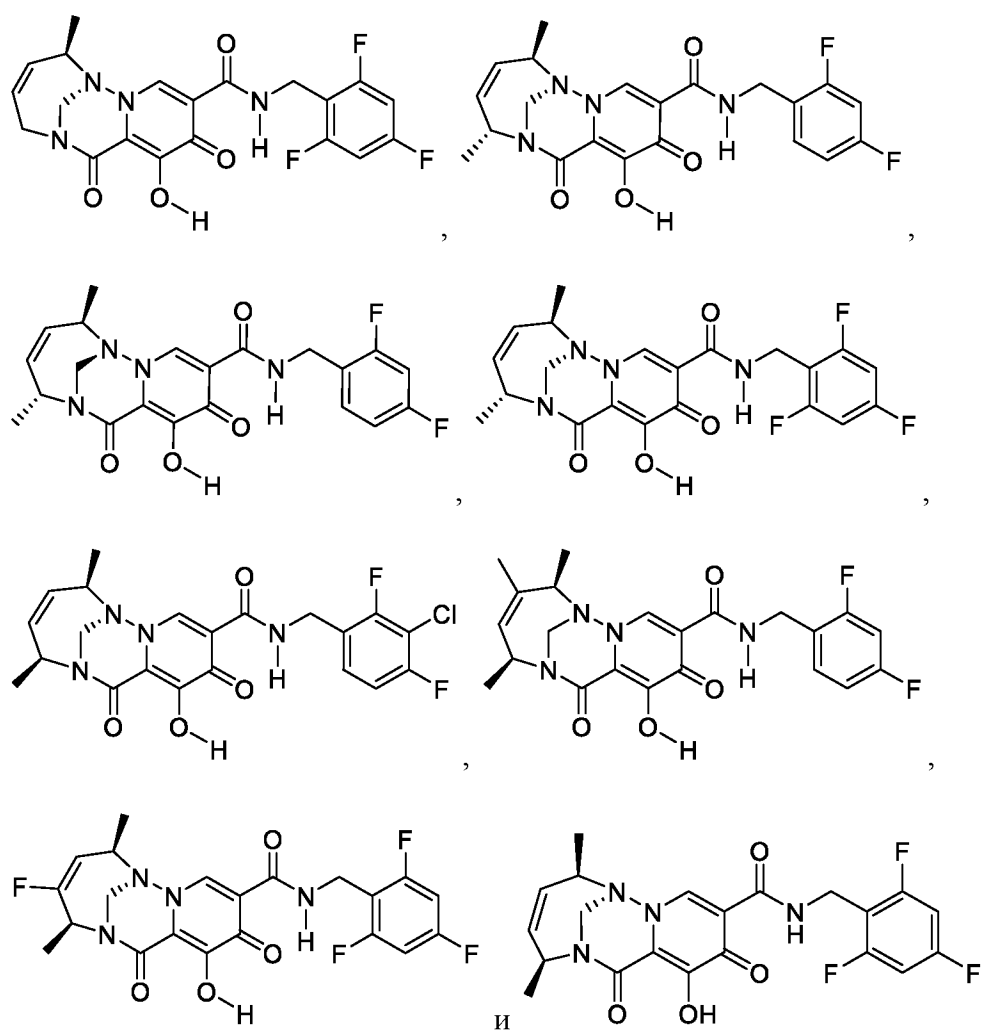




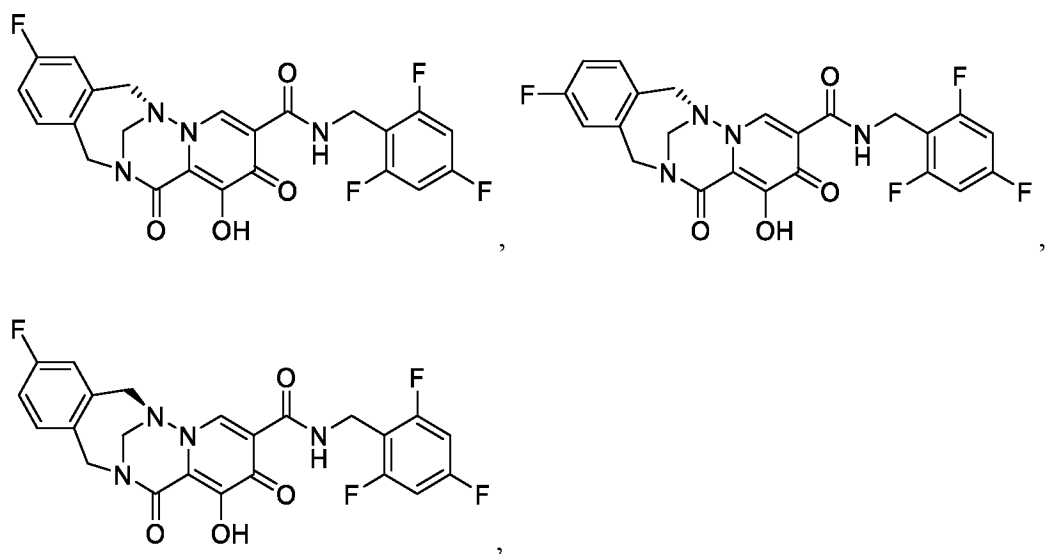
[0118] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбраны из группы, состоящей из:

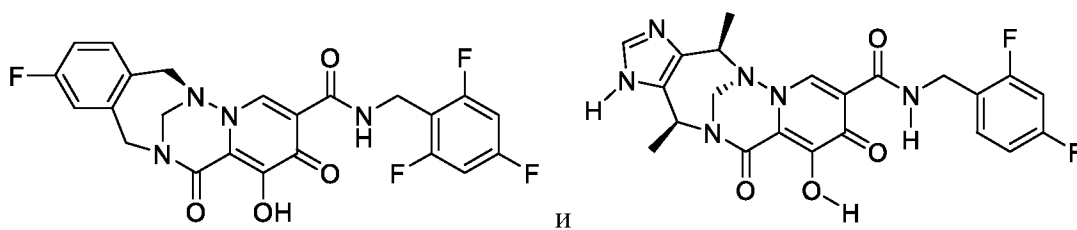




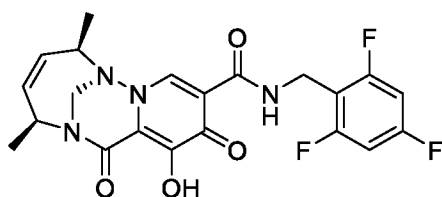


[0119] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb выбраны из группы, состоящей из:

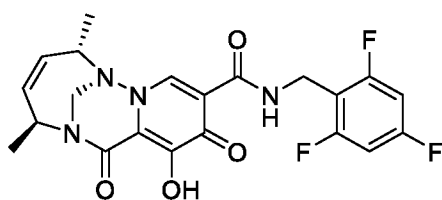




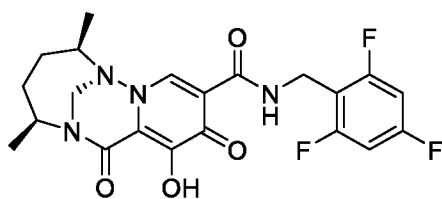
[0120] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



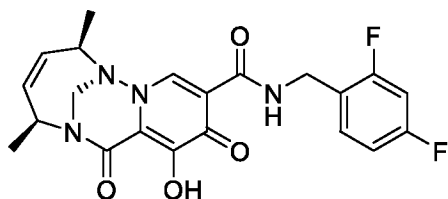
[0121] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



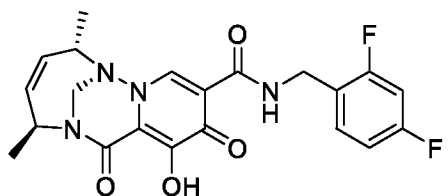
[0122] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



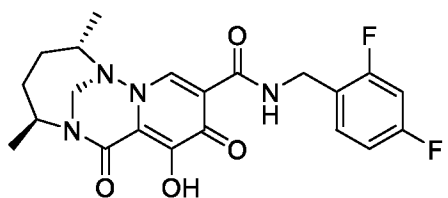
[0123] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



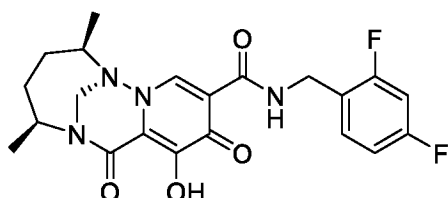
[0124] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



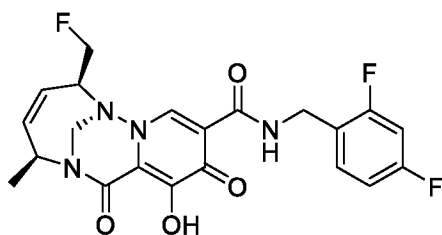
[0125] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



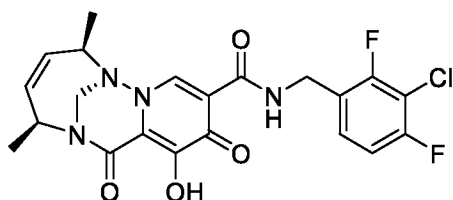
[0126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



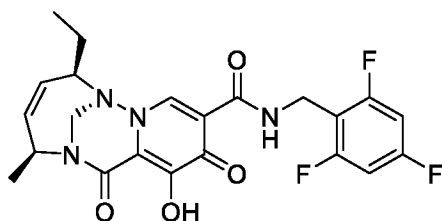
[0127] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



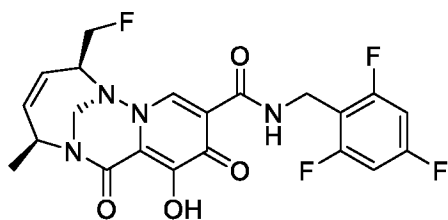
[0128] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



[0129] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



[0130] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb представляют собой



III. Композиции и наборы

[0131] Соединения, предложенные в настоящем документе, обычно вводят в форме фармацевтических композиций. Таким образом, в настоящем документе также предложены фармацевтические композиции, которые содержат одно или более соединений, предложенных в настоящем документе, или их фармацевтически приемлемые соли, изомеры или смеси, и одну или более фармацевтически приемлемых несущих сред, выбранных из носителей, адъювантов и эксципиентов. Соединения, предложенные в настоящем документе, могут представлять собой единственный активный ингредиент или один из активных ингредиентов фармацевтических композиций. Подходящие фармацевтически приемлемые несущие среды могут включать, например, твердые инертные разбавители и наполнители, разбавители, включая стерильный водный раствор и различные органические растворители, усилители проницаемости, солюбилизаторы и вспомогательные вещества. Такие композиции получают способом, хорошо известным в области фармацевтики. См., например, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); и Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G.S. Banker & C.T. Rhodes, Eds.).

[0132] В одном аспекте в настоящем документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый эксципиент или носитель.

[0133] В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции, предложенные в настоящем документе, дополнительно содержат одно или более (например, одно, два, три, четыре, одно или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции дополнительно содержат терапевтически эффективное количество одного или более (например, одного, двух, трех, четырех, одного или двух, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемой соли.

[0134] Фармацевтические композиции можно вводить в виде одной или множества доз. Фармацевтические композиции можно вводить различными способами, включая, например, ректальный, трансбуккальный, интраназальный и трансдермальный путь. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции можно вводить путем внутриартериальной инъекции, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, парентерально, внутримышечно, подкожно, перорально, путем местного нанесения или в качестве средства для ингаляции.

[0135] Один способ введения является парентеральным, например, введение путем инъекции. Формы, в которые могут быть заключены фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для введения путем инъекции, включают, например, водные или масляные суспензии либо эмульсии с кунжутным маслом, кукурузным маслом, хлопковым маслом или арахисовым маслом, а также эликсиры, маннит, декстрозу или стерильный водный раствор и аналогичные фармацевтические несущие среды.

[0136] Пероральное введение может осуществляться другим путем введения соединений, предложенных в настоящем документе. Введение можно осуществлять с

помощью, например, капсулы или таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При изготовлении фармацевтических композиций, которые включают по меньшей мере одно соединение, предложенное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь, активный ингредиент (такой как соединение, предложенное в настоящем документе) обычно разбавляют эксципиентом и/или он заключен в такой носитель, который может иметь форму капсулы, саше, бумажного или другого контейнера. Когда эксципиент выступает в качестве разбавителя, оно может представлять собой твердый, полутвердый или жидкий материал, который выступает в качестве несущей среды, носителя или среды для активного ингредиента. Следовательно, фармацевтические композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, порошков, леденцов, саше, крахмальных капсул, эликсиров, суспензий, эмульсий, растворов, сиропов, аэрозолей (в твердом виде или в жидкой среде), мазей, содержащих, например, до 10% масс. активного соединения, мягких и твердых желатиновых капсул, стерильных растворов для инъекций и стерильно упакованных порошков.

[0137] Некоторые примеры подходящих вспомогательных веществ включают лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбит, маннит, крахмалы, акациевую камедь, фосфат кальция, альгинаты, трагакант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическую целлюлозу, поливинилпирролидон, целлюлозу, стерильную воду, сироп и метилцеллюлозу или любые их комбинации. Фармацевтические композиции могут дополнительно содержать смазывающие средства, такие как тальк, стеарат магния и минеральное масло; смачивающие агенты; эмульгирующие и суспендирующие средства; консервирующие агенты, такие как метил- и пропилгидроксibenзоаты; подсластители; и ароматизирующие агенты; или любые их комбинации.

[0138] Композиции, которые содержат по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их

смесь, могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, замедленное или отсроченное высвобождение активного ингредиента (такого как соединение, предложенное в настоящем документе) после введения субъекту с использованием процедур, известных в данной области техники. Системы доставки лекарственных средств с контролируемой скоростью высвобождения для перорального введения включают системы осмотических насосов и системы растворения, содержащие резервуары с полимерным покрытием или составы «полимерная матрица — лекарственное средство». Примеры систем с контролируемой скоростью высвобождения приведены в патенте США № 3,845,770; 4,326,525; 4,902,514; и 5,616,345. С другим составом для применения в способах настоящего описания используют устройства для трансдермальной доставки («пластыри»). Такие трансдермальные пластыри можно применять для обеспечения непрерывной или прерывистой инфузии соединений, предложенных в настоящем документе, в контролируемых количествах. Структура и применение трансдермальных пластырей для доставки фармацевтических средств хорошо известны в данной области техники. См., например, патент США № 5,023,252, 4,992,445 и 5,001,139. Такие пластыри могут быть созданы для непрерывной, пульсирующей доставки фармацевтических средств или доставки по мере необходимости.

[0139] Для получения твердых композиций, таких как таблетки, основной активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим эксципиентом с образованием твердой композиции до придания ей лекарственной формы, содержащей однородную смесь соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей, изомера или их смеси. Характеристика таких композиций как однородных до придания им лекарственной формы означает, что активный ингредиент может быть равномерно диспергирован по всей композиции, так что композицию можно легко разделять на единичные лекарственные формы равной эффективности, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

[0140] Таблетки или пилюли соединений, описанных в настоящем документе, могут быть покрыты оболочкой или составлены иным образом с образованием лекарственной формы, обеспечивающей преимущество пролонгированного действия, или для защиты от кислых сред желудка. Например, таблетка или пилюля может включать внутренний дозированный компонент и внешний дозированный компонент, причем последний компонент имеет форму оболочки для первого компонента. Эти два компонента могут быть разделены кишечнорастворимым слоем, который служит для защиты от распада в желудке и позволяет внутреннему компоненту проходить в двенадцатиперстную кишку в интактном состоянии или с отсроченным высвобождением. Для таких кишечнорастворимых слоев или оболочек можно использовать разнообразные материалы, в том числе ряд полимерных кислот и смесей полимерных кислот с такими материалами, как шеллак, цетиловый спирт и ацетатцеллюлоза.

[0141] Фармацевтические композиции для ингаляции или инсуффляции могут включать растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых водных или органических растворителях или их смесях, а также порошки. Жидкие или твердые композиции могут содержать подходящие фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества, как описано выше. В некоторых вариантах осуществления композиции вводят пероральным или назальным респираторным способом для получения местного или системного эффекта. В других вариантах осуществления можно небулизировать композиции в фармацевтически приемлемых растворителях путем использования инертных газов. Небулизированные растворы можно вдыхать непосредственно из небулизировочного устройства, или же небулизировочное устройство может быть прикреплено к лицевой маске или дыхательному аппарату с перемежающимся положительным давлением. Раствор, суспензию или порошкообразные композиции можно вводить, предпочтительно перорально или назально, из устройств, которые доставляют состав надлежащим образом.

[0142] В одном аспекте в настоящем документе предложены наборы, содержащие соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват, и подходящую упаковку. В некоторых вариантах осуществления набор дополнительно содержит инструкции по применению. В некоторых вариантах осуществления набор содержит соединение, предложенное в настоящем документе (например, соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb), или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, пролекарство или сольват, и этикетку и/или инструкции по применению соединений в лечении показаний, включая заболевания или состояния, описанные в настоящем документе.

[0143] В некоторых вариантах осуществления наборы дополнительно содержат один или более (например, один, два, три, четыре, один или два, от одного до трех или от одного до четырех) дополнительных терапевтических средств или их фармацевтически приемлемую соль.

[0144] В одном аспекте в настоящем документе предложены изделия, которые содержат соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли, изомер или их смесь в подходящем контейнере. В некоторых вариантах осуществления контейнер может представлять собой ампулу, сосуд, ампулу, предварительно наполненный шприц и пакет для внутривенного вливания.

IV. Способы

[0145] В одном варианте осуществления предложены способы лечения инфекции ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, включающие введение человеку терапевтически эффективного количества соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa,

IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли.

[0146] В некоторых вариантах осуществления способы дополнительно включают введение человеку терапевтически эффективного количества одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства могут представлять собой средства, направленные против ВИЧ. В конкретных вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, средства, обращающие латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAb HIV (широко нейтрализующие антитела к ВИЧ), агонисты TLR7, фармакокинетические усилители, другие лекарственные средства для лечения ВИЧ или их комбинации. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство или дополнительные терапевтические средства представляют собой абакавир, тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил, ленакапавир или их фармацевтически приемлемую соль. В одном варианте осуществления дополнительное терапевтическое средство или дополнительные терапевтические средства представляют собой абакавир, тенофовир алафенамид, тенофовир дизопроксил, ленакапавир, GS-5894, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой ленакапавир, ислатравир. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ленакапавир. В некоторых вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство представляет собой ислатравир.

[0147] В другом варианте осуществления предложено применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения инфекции ВИЧ (например, ВИЧ-1 и/или ВИЧ-2) у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

[0148] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лекарственной терапии.

[0149] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в лечении инфекции ВИЧ.

[0150] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

[0151] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая

соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств.

[0152] В другом варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку одного, двух, трех или четырех дополнительных терапевтических средств, выбранных из группы, включающей ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы капсида ВИЧ, ингибиторы gp41, ингибиторы CXCR4, ингибиторы gp120, ингибиторы CCR5, средств, обращающих латентность, ингибиторы полимеризации капсида, bNAb ВИЧ, агонисты TLR7, фармакокинетические усилители, другие лекарственные средства для лечения ВИЧ или их комбинации. В одном варианте осуществления один, два, три или четыре дополнительных терапевтических средства выбраны из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, средств, обращающих латентность, ингибиторов капсида ВИЧ, bNAb HIV, агонистов TLR7 и их комбинаций.

[0153] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку эффективного количества тенофовира дизопроксила и эмтрицитабина.

[0154] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку эффективного количества тенофовира алафенамида и эмтрицитабина.

[0155] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку эффективного количества тенофовира дизопроксила.

[0156] В другом варианте осуществления представлено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в способе лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, при этом указанный способ дополнительно включает введение человеку эффективного количества тенофовира алафенамида.

[0157] В другом варианте осуществления предложен способ применения соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb в терапии. В частности, предложен способ лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или отсрочки начала появления симптомов СПИДа или ARC у млекопитающего (например, человека), включающий введение млекопитающему соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

[0158] В другом варианте осуществления предложена композиция, содержащая соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый эксципиент, для применения в способе лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или отсрочки начала появления симптомов СПИДа или ARC у млекопитающего (например, человека).

[0159] В одном варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли, для применения в предупреждении инфекции ВИЧ.

[0160] Например, в одном варианте осуществления предложено соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли для применения в предэкспозиционной профилактике (PrEP), т.е. перед воздействием на индивидуума вируса ВИЧ для предупреждения развития инфекции ВИЧ, если индивидуум испытывал воздействие вируса, и/или для сдерживания развития перманентной инфекции вследствие вируса, и/или для предупреждения появления симптомов заболевания, и/или предупреждения достижения вирусом обнаруживаемых уровней в крови.

[0161] В другом варианте осуществления раскрыто применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного препарата для лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.

[0162] В другом варианте осуществления описано применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb или его фармацевтически приемлемой соли в качестве инструмента исследования.

[0163] В другом варианте осуществления описано изделие, содержащее композицию, эффективную для лечения инфекции ВИЧ; и упаковочный материал, содержащий этикетку, которая указывает, что композиция может быть использована для лечения инфекции ВИЧ. Примеры композиций включают соединение формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0164] В еще одном варианте осуществления описан способ ингибирования репликации ВИЧ. Способ включает воздействие на вирус эффективного количества

соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его соли в условиях, когда репликация ВИЧ ингибируется.

[0165] В другом варианте осуществления описано применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb для ингибирования активности фермента интегразы ВИЧ.

[0166] В другом варианте осуществления описано применение соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb или его соли для ингибирования репликации ВИЧ.

V. Введение

[0167] Соединения по настоящему изобретению (также называемые в настоящем документе активными ингредиентами) можно вводить любым путем, подходящим для состояния, подлежащего лечению. Подходящие пути введения включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая буккальный и подъязычный), чрескожный, вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, интратекальный и эпидуральный) и т. п. Следует понимать, что предпочтительный путь может варьироваться, например, в зависимости от состояния реципиента. Преимущество некоторых соединений, описанных в настоящем документе, состоит в том, что они являются перорально биодоступными и их можно вводить перорально.

[0168] Соединение по настоящему изобретению можно вводить индивидууму в соответствии с эффективной схемой введения в течение необходимого периода времени или продолжительности, такого как по меньшей мере приблизительно одного месяца, по меньшей мере приблизительно 2 месяцев, по меньшей мере приблизительно 3 месяцев, по меньшей мере приблизительно 6 месяцев или по меньшей мере приблизительно 12

месяцев или дольше. В некоторых вариантах осуществления соединения вводят ежедневно или периодически в течение всей жизни индивидуума.

[0169] Конкретный уровень дозы соединения по настоящему описанию для любого конкретного субъекта будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, рацион питания, время введения, путь введения и скорость экскреции, комбинацию лекарственных средств и тяжесть конкретного заболевания у субъекта, проходящего терапию. Например, доза может быть выражена в виде количества миллиграммов соединения, описанного в настоящем документе, на килограмм веса тела субъекта (мг/кг). Подходящими могут быть дозы от приблизительно 0,1 до 150 мг/кг. В некоторых вариантах осуществления подходящим может быть вариант от приблизительно 0,1 до 100 мг/кг. В других вариантах осуществления подходящей может быть доза от 0,5 до 60 мг/кг. Нормализацию в соответствии с весом тела субъекта можно использовать при корректировке доз у субъектов, имеющих большую разницу в габаритах, что, например, происходит при применении лекарственного средства как у детей, так и у взрослых людей, или при преобразовании эффективной дозы отличного от человека субъекта, такого как собака, в дозу, подходящую для субъекта-человека.

[0170] Суточную дозировку также можно описать как общее количество соединения, описанного в настоящем документе, вводимого за одну дозу или в день. Суточная доза соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb, или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого таутомера может составлять от приблизительно 1 мг до 4000 мг, от приблизительно 2000 до 4000 мг/день, от приблизительно 1 до 2000 мг/день, от приблизительно 1 до 1000 мг/день, от приблизительно 10 до 500 мг/день, от приблизительно 20 до 500 мг/день, от

приблизительно 50 до 300 мг/день, от приблизительно 75 до 200 мг/день или приблизительно от 15 до 150 мг/день.

[0171] Дозировку или частоту введения соединения по настоящему описанию можно корректировать в течение курса лечения на основании решения лечащего врача.

[0172] Соединения по настоящему описанию можно вводить индивидууму (например, человеку) в терапевтически эффективном количестве. В некоторых вариантах осуществления соединение вводят один раз в день.

[0173] Соединения, предложенные в настоящем документе, можно вводить с помощью любого подходящего пути и средств, например путем перорального или парентерального (например, внутривенного) введения. Терапевтически эффективное количество соединения может содержать от приблизительно 0,00001 мг/кг веса тела в день до приблизительно 10 мг/кг веса тела в день, например, от приблизительно 0,0001 мг/кг веса тела в день до приблизительно 10 мг/кг веса тела в день, или, например, от приблизительно 0,001 мг/кг веса тела в день до приблизительно 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от приблизительно 0,01 мг/кг веса тела в день до приблизительно 1 мг/кг веса тела в день, или, например, от приблизительно 0,05 мг/кг веса тела в день до приблизительно 0,5 мг/кг веса тела в день. В некоторых вариантах осуществления терапевтически эффективное количество соединений, предложенных в настоящем документе, включает в себя от приблизительно 0,3 мг до приблизительно 30 мг в день, или от приблизительно 30 мг до приблизительно 300 мг в день, или от приблизительно 0,3 мкг до приблизительно 30 мг в день, или от приблизительно 30 мкг до приблизительно 300 мкг в день.

[0174] Соединение по настоящему изобретению можно комбинировать с одним или несколькими дополнительными терапевтическими агентами в любой дозировке соединения по настоящему изобретению (например, от 1 мг до 1000 мг соединения).

Терапевтически эффективные количества могут включать в себя от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, такие как от приблизительно 50 мг на дозу до приблизительно 500 мг на дозу, или такие как от приблизительно 100 мг на дозу до приблизительно 400 мг на дозу, или такие как от приблизительно 150 мг на дозу до приблизительно 350 мг на дозу, или такие как от приблизительно 200 мг на дозу до приблизительно 300 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,01 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 0,1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 100 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 10 мг на дозу, или такие как от приблизительно 1 мг на дозу до приблизительно 1000 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения формулы I, Ia, Ib, II, IIa, IIb, III, IIIa, IIIb, IV, IVa, IVb, V, Va или Vb составляют около 1 мг на дозу или около 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 или около 100 мг на дозу. Другие терапевтически эффективные количества соединения по настоящему описанию составляют приблизительно 100, 125, 150, 175, 200, 225, 250, 275, 300, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 500, 525, 550, 575, 600, 625, 650, 675, 700, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 900, 925, 950, 975 или приблизительно 1000 мг на дозу.

[0175] В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают введение субъекту начальной суточной дозы от приблизительно 1 до 500 мг соединения, описанного в настоящем документе, и увеличение шага повышения дозы до достижения клинической эффективности. Для увеличения дозы можно использовать шаг повышения дозы примерно 5, 10, 25, 50 или 100 мг. Дозировка может повышаться ежедневно, каждые два дня, два раза в неделю, один раз в неделю, один раз каждые две недели, один раз каждые три недели или один раз в месяц.

[0176] При пероральном введении суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять от приблизительно 1 мг до 1000 мг, от приблизительно 10 до 500 мг/день, от приблизительно 50 до 300 мг/день, от приблизительно 75 до 200 мг/день или от приблизительно 100 до 150 мг/день. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная доза для субъекта-человека может составлять приблизительно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900 или 1000 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 200, 300, 400, 500, 600, 700 или 800 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 300, 400, 500 или 600 мг/день, вводимая в виде однократной дозы.

[0177] В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 100 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 150 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 200 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 250 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 300 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 350 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 400 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 400 мг/день, вводимая в виде однократной дозы.

для субъекта-человека может составлять приблизительно 450 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 500 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 550 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 600 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 650 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 700 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 750 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 800 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 850 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 900 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 950 мг/день, вводимая в виде однократной дозы. В некоторых вариантах осуществления суммарная суточная дозировка для субъекта-человека может составлять приблизительно 1000 мг/день, вводимая в виде однократной дозы.

[0178] Однократную дозу можно вводить ежечасно, ежедневно, еженедельно и ежемесячно. Например, однократную дозу можно вводить один раз каждые 1, 2, 3, 4, 6, 8,

12, 16 ч или один раз каждые 24 часа. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3, 4, 5, 6 или один раз в 7 дней. Однократную дозу также можно вводить один раз в 1, 2, 3 или один раз в 4 недели. В некоторых вариантах осуществления однократную дозу можно вводить один раз в неделю. Однократную дозу можно также вводить один раз в месяц. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят один раз в день в способе, описанном в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят два раза в день в способе, описанном в настоящем документе.

[0179] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят один раз каждые 10 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят один раз каждые 15 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят один раз каждые 20 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят один раз каждые 10-15 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят один раз каждые 15-20 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, вводят один раз каждые 10-20 дней. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз каждый месяц. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз каждые 2 месяца. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз каждые 3 месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз каждые 4 месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз каждые 5 месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз каждые 6 месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в

настоящем документе, вводят один раз каждые 8 месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз каждые 10 месяцев. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, вводят один раз каждый год.

[0180] Частоту введения соединения по настоящему описанию определяют по потребностям индивидуального пациента, и она может составлять, например, один или два раза в день, или большее количество раз в день. Введение соединения продолжается при необходимости для лечения инфекции HBV, инфекции ВИЧ, рака, гиперпролиферативного заболевания или любого другого показания, описанного в настоящем документе. Например, соединение можно вводить человеку, инфицированному HBV, в течение периода от 20 дней до 180 дней, или, например, в течение периода от 20 дней до 90 дней, или, например, в течение периода от 30 дней до 60 дней.

[0181] Введение может быть интервальным с периодом в несколько или более дней, во время которого пациент получает суточную дозу соединения по настоящему описанию, за которым следует период в несколько или более дней, во время которого пациент не получает суточную дозу соединения. Например, пациент может получать дозу соединения через день или три раза в неделю. Снова, в качестве примера, пациент может получать дозу соединения каждый день в течение периода от 1 до 14 дней, за которым следует период от 7 до 21 дней, во время которого пациент не получает дозу соединения, за которым следует следующий период (например, от 1 до 14 дней), во время которого пациент снова получает суточную дозу соединения. Чередующиеся периоды введения соединения, за которыми следуют периоды без введения соединения, можно повторять в соответствии с клинической необходимостью для лечения пациента.

[0182] Соединения по настоящему описанию или их фармацевтические композиции можно вводить один, два, три или четыре раза в день с использованием любого подходящего описанного способа. Кроме того, введение или лечение с помощью соединений можно продолжать в течение нескольких дней; например, обычно лечение продолжается в течение по меньшей мере 7 дней, 14 дней или 28 дней в рамках одного цикла лечения. Курсы лечения хорошо известны в химиотерапии рака и часто чередуются с периодами отдыха продолжительностью от приблизительно 1 до 28 дней, обычно приблизительно 7 дней или приблизительно 14 дней между курсами. В других вариантах осуществления циклы лечения также могут быть непрерывными.

VI. Комбинированная терапия

[0183] В некоторых вариантах осуществления предложен способ лечения или предупреждения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух, или от одного до трех) дополнительных терапевтических средств. В одном варианте осуществления предложен способ лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более (например, одного, двух, трех, одного или двух, или от одного до трех) дополнительных терапевтических средств.

[0184] В одном варианте осуществления предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически

приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими средствами и фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

[0185] В некоторых вариантах осуществления в настоящем описании предложен способ лечения инфекции ВИЧ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических средств, которые являются подходящими для лечения инфекции ВИЧ.

[0186] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с одним, двумя, тремя или более дополнительными терапевтическими средствами. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с двумя дополнительными терапевтическими средствами. В других вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с тремя дополнительными терапевтическими средствами. В дополнительных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемая соль находятся в комбинации с четырьмя дополнительными терапевтическими средствами. Один, два, три, четыре или более дополнительных терапевтических средств могут представлять собой разные терапевтические средства, выбранные из того же класса терапевтических средств, и/или они могут быть выбраны из разных классов терапевтических средств.

[0187] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, вводят с одним или более дополнительными терапевтическими средствами. Совместное введение соединения, описанного в настоящем документе, с одним или более дополнительными терапевтическими средствами обычно относится к одновременному или последовательному введению соединения, описанного в настоящем документе, и одним или более дополнительными терапевтическими средствами, так чтобы в организме пациента присутствовали терапевтически эффективные количества каждого средства. При последовательном введении комбинацию можно вводить за два или более введений.

[0188] Совместное введение включает введение однократных доз соединений, описанных в настоящем документе, до или после введения однократных доз одного или более дополнительных терапевтических средств. Например, соединение, описанное в настоящем документе, можно вводить в течение секунд, минут или часов после введения одного или более дополнительных терапевтических средств. В некоторых вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе, а затем в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств. В качестве альтернативы сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств, после чего в течение нескольких секунд или минут вводят стандартную дозу соединения, описанного в настоящем документе. В других вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу соединения, описанного в данном документе, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических средств. В еще одних вариантах осуществления сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических

средств, а затем через несколько часов (например, 1–12 часов) вводят стандартную дозу соединения, описанного в данном документе.

[0189] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, находится в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими средствами в единичной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например, в виде твердой лекарственной формы для перорального введения.

[0190] В определенных вариантах осуществления соединение формулы I составлено в виде таблетки, которая может необязательно содержать одно или более других соединений, применимых для лечения ВИЧ. В некоторых вариантах осуществления таблетка может содержать другой активный ингредиент для лечения ВИЧ, такой как ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы некаталитического сайта ВИЧ (или аллостерического), фармакокинетические усилители и их комбинации.

[0191] В некоторых вариантах осуществления такие таблетки являются подходящими для введения один раз в день.

Комбинированная терапия ВИЧ

[0192] В приведенных выше вариантах осуществления дополнительное терапевтическое средство может представлять собой средство, направленное против ВИЧ. Ингибиторы протеазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторы интегразы ВИЧ, ингибиторы интегразы некаталитического сайта ВИЧ (или аллостерические), ингибиторы проникновения ВИЧ,

ингибиторы созревания ВИЧ, иммуномодуляторы, иммунотерапевтические средства, конъюгаты антитело-лекарственное средство, модификаторы генов, редакторы генов (такие как CRISPR/Cas9, нуклеазы цинковых пальцев, хоуминг-нуклеазы, синтетические нуклеазы, TALEN), клеточная терапия (например, химерный антигенный Т-клеточный рецептор, CAR-T, и сконструированные Т-клеточные рецепторы, TCR-T, аутологичные виды Т-клеточной терапии), средства, обращающие латентность, соединения, которые нацелены на капсид ВИЧ, иммунная терапия, ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и «антителоподобные» терапевтические белки, ингибиторы матриксного белка p17 HIV, антагонисты IL-13, модуляторы пептидил-пролил-цис-транс-изомеразы А, ингибиторы протеиндисульфидизомеразы, антагонисты рецептора системы комплемента C5a, ингибитор ДНК-метилтрансферазы, модуляторы гена vif HIV, антагонисты димеризации Vif, ингибиторы фактора вирусной инфекционности ВИЧ-1, ингибиторы белка TAT, модуляторы Nef HIV-1, модуляторы тирозинкиназы Hck, ингибиторы киназы-3 смешанного происхождения (MLK-3), ингибиторы сплайсинга ВИЧ-1, ингибиторы белка Rev, антагонисты интегрин, ингибиторы нуклеопротеина, модуляторы фактора сплайсинга, модуляторы белка 1, содержащие домен COMM, модуляторы CD4, антагонисты CD4, ингибиторы рибонуклеазы H HIV, модуляторы ретроциклина, ингибиторы CDK-9, антагонисты хемокина CCR5, модуляторы гена CCR5, дендритные захватывающие ICAM-3 неинтегриновые ингибиторы 1, ингибиторы белка GAG HIV, ингибиторы белка POL HIV, ингибиторы гиалуронидазы, антагонисты Nef, ингибиторы Nef, антагонисты активируемого протеазой рецептора-1, ингибиторы альфа-лиганда TNF, ингибиторы PDE4, модуляторы фактора комплемента H, ингибиторы убиквитин лигазы, ингибиторы дезоксицитидинкиназы, ингибиторы циклин-зависимой киназы, пробелковые стимуляторы конвертазы PC9, АТФ-зависимые ингибиторы РНК-хеликазы DDX3X, ингибиторы комплекса праймирования обратной транскриптазы, ингибиторы G6PD и

NADH-оксидазы, фармакокинетические усилители, генная терапия ВИЧ, вакцины против ВИЧ и их комбинации.

[0193] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из комбинированных лекарственных средств, направленных против ВИЧ, других лекарственных средств для лечения ВИЧ, ингибиторов протеазы ВИЧ, ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического (или аллостерического) сайта интегразы ВИЧ, ингибиторов входа (слияния) ВИЧ, ингибиторов созревания ВИЧ, агентов реверсирования латентности, ингибиторов капсида, иммунной терапии, ингибиторов РІЗК, антител и биспецифических антител к ВИЧ и «антителоподобных» терапевтических белков и их комбинаций.

Комбинированные лекарственные средства, направленные против ВИЧ

[0194] Примеры комбинированных препаратов включают ATRIPLA® (эфавиренц, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); BIKTARVY® (биктегравир, эмтрицитабин и тенофовира алафенамид); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); SYMTUZA® (дарунавир, тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин и кобицистат); SYMFITM (эфавиренц, ламивудин, и тенофовира дизопроксила фумарат); CIMDUTM (ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат); тенофовира и ламивудина; тенофовира алафенамид и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида гемифумарат и эмтрицитабин; тенофовира алафенамида

гемифумарат, эмтрицитабин и рилпивириин; тенофовира алафенамида гемифумарат, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир; COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопинавир и ритонавир); TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); атазанавира и кобицистата; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира и кобицистата; долутегравир и рилпивириин; долутегравир и рилпивирина гидрохлорид; долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ламивудина, невирапина и зидовудина; ралтегравира и ламивудина; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат; доравирин, ламивудин и тенофовира дизопроксил; дапивириин + левоноргестрел, долутегравир + ламивудин, долутегравир + эмбрицитабин + тенофовира алафенамид, элсульфавирин + эмтрицитабин + тенофовира дизопроксил, ламивудин + абакавир + зидовудин, ламивудин + абакавир, ламивудин + тенофовира дизопроксила фумарат, ламивудин + зидовудин + невирапин, лопинавир + ритонавир, лопинавир + ритонавир + абакавир + ламивудин, лопинавир + ритонавир + зидовудин + ламивудин, тенофовир + ламивудин и тенофовира дизопроксила фумарат + эмтрицитабин + рилпивирина гидрохлорид, лопинавир, ритонавир, зидовудин и ламивудин.

Другие лекарственные средства, направленные против ВИЧ

[0195] Примеры других лекарственных средств для лечения ВИЧ включают ацеманнан, алиспоривир, астодример, BanLec, CC-11050, деферипрон, гамимун, гриффитсин, метенкефалин, налтрексон, проластин, REP 9, RPI-MN, ворапаксар, VSSP, H1 вирусный, SB-728-T, 1,5-дикофеилхинную кислоту, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, генную терапию на основе MazF, MK-8527, BlockAide, PSC-RANTES, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376,

МК-2048, МК-4250, МК-8507, МК-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo и VIR-576.

Ингибиторы протеазы ВИЧ

[0196] Примеры ингибиторов протеазы ВИЧ включают ампренавир, атазанавир, брекканавир, дарунавир, фосампренавир, фосампренавир-кальций, индинавир, индинавира сульфат, лопинавир, нелфинавир, нелфинавира мезилат, ритонавир, саквинавир, саквинавира мезилат, типранавир, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, МК-8122, TMB-607 и TMC-310911.

Ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ

[0197] Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают дапивирин, делавирдин, делавирдина мезилат, доравирин, эфавиренц, этравирин, лентинан, МК-8583, невирапин, рилпивирин, TMC-278LA, ACC-007, AIC-292, KM-023, PC-1005 и элссульфавирин (VM-1500).

[0198] Примеры нуклеозидных или нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ включают адефовир, адефовира дипивоксил, азвудин, эмтрицитабин, тенофовир, тенофовира алафенамид, тенофовира алафенамида фумарат, тенофовира алафенамида гемифумарат, тенофовира дизопроксил, тенофовира дизопроксила фумарат, тенофовира дизопроксила гемифумарат, VIDEX® и VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавир, абакавира сульфат, аловудин, априцитабин, цензавудин, диданозин, эльвудитабин, фестинавир, фосальвудина тидоксил, CMX-157, дапивирин, доравирин, этравирин, OCR-5753, тенофовира дизопроксила оротат, фозивудина тидоксил, ислатравир, ламивудин, фосфазид, ставудин, залцитабин, зидовудин, ровафовира эталафенамид (GS-9131), GS-9148, МК-8504, МК-8591, МК-858, VM-2500 и KP-1461.

Ингибиторы интегразы ВИЧ

[0199] Примеры ингибиторов интегразы ВИЧ включают элвитегравир, куркумин, производные куркумина, цикориевую кислоту, производные цикориевой кислоты, 3,5-дикаффеоилхиновую кислоту, производные 3,5-дикаффеоилхиновой кислоты, ауринтрикарбоновую кислоту, производные ауринтрикарбоновой кислоты, фенэтиловый эфир кофейной кислоты, производные фенэтилового эфира кофейной кислоты, тирфостин, производные тирфостина, кверцетин, производные кверцетина, ралтегравир, долутегравир, JTK-351, биктегравир, AVX-15567, BMS-986197, каботегравир (инъекционный препарат длительного действия), производные дикетохинолина-4-1, ингибитор взаимодействия интегразы с LEDGF, ледгины, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендисульфоновую кислоту, T-169, VM-3500 и каботегравир.

[0200] Примеры ингибиторов некаталитического сайта интегразы ВИЧ или аллостерические (NCINI) включают CX-05045, CX-05168, и CX-14442.

Ингибиторы проникновения ВИЧ

[0201] Примеры ингибиторов проникновения ВИЧ (слитые) включают ценикривирок, ингибиторы CCR5, ингибиторы gp41, ингибиторы присоединения CD4, DS-003 (BMS-599793), ингибиторы gp120 и ингибиторы CXCR4.

[0202] Примеры ингибиторов CCR5 включают аплавирок, викривирок, маравирок, ценикривирок, леронлимаб (PRO-140), адаптавир (RAP-101), нифевирок (TD-0232), биспецифические антитела к GP120/CD4 или CCR5, B-07, MB-66, полипептид C25P, TD-0680 и vMIP (Haimipu).

[0203] Примеры ингибиторов gp41 включают альбувиртид, энфувиртид, BMS-986197, энфувиртид с улучшенными характеристиками, биоаналог энфувиртида, слитые ингибиторы HIV-1 (P26-Варс), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, тример PIE-12 и сифувиртид.

[0204] Примеры ингибиторов присоединения CD4 включают аналоги ибализумаба и CADA.

[0205] Примеры ингибиторов gp120 включают Radha-108 (рецептол) 3B3-PE38, BanLec, нанопрепарат на основе бентонита, фостемсавира трометамин, IQP-0831 и BMS- 663068.

[0206] Примеры ингибиторов CXCR4 включают плериксафор, aLT-1188, N15 пептид и vMIP (Haimipu).

Ингибиторы созревания ВИЧ

[0207] Примеры ингибиторов созревания ВИЧ включают BMS-955176, BMS-986197, GSK-3640254 и GSK-2838232.

Агенты, обращающие латентность

[0208] Примеры средств, обращающих латентность, включают ингибиторы гистоновых деацетилаз (HDAC), ингибиторы протеасомы, такие как велкейд и иксазомиба цитрат, активаторы протеинкиназы C (PKC), ингибиторы Smyd2, ингибиторы BET-бромдомена 4 (BRD4), иономицин, PMA, SAHA (суберанилогидроксаметовая кислота или субероил, анилид и гидроксаметовая кислота), антитела, модулирующие IL-15, JQ1, дисульфирам, амфотерицин В и ингибиторы убиквитина, такие как аналоги ларгазола, APH-0812 и GSK-343.

[0209] Примеры ингибиторов HDAC включают ромидепсин, воринонестат и панобинонестат.

[0210] Примеры активаторов РКС включают индолактамы, простратин, ингенол В и DAG-лактоны.

Ингибиторы капсида

[0211] Примеры ингибиторов капсида включают ингибиторы полимеризации капсида или разрушающие капсид соединения, ингибиторы нуклеокапсида p7 HIV (NCp7), такие как азодикарбонамид, ингибиторы капсидного белка p24 HIV, GS-6207, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 и AVI-CAN1-15.

Иммунные виды терапии

[0212] Примеры терапевтических средств на основе иммунной терапии включают toll-подобные рецепторы, как tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12 и tlr13; модуляторы белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-1); модуляторы лиганда белка запрограммированной клеточной гибели 1 (Pd-L1); модуляторы IL-15; DermaVir; интерлейкин-7; плакенил (гидроксихлорохин); пролейкин (альдеслейкин, IL-2); интерферон альфа; интерферон α -2b; интерферон α -n3; пегилированный интерферон альфа; интерферон гамма; гидроксимочевину; микопефолата мофетил (MPA) и производное сложного эфира микофенолата мофетила (MMF); рибавирин; полимерный полиэтиленимин (PEI); гепон; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, слитый белок интерлейкин-15/Fc, AM-0015, ALT-803, NIZ-985, NKTR-255, NKTR-262, NKTR-214, нормферон, пэг-интерферон альфа-2а, пэг-интерферон альфа-2b, рекомбинантный интерлейкин-15, Xmab-24306, RPI-MN, модуляторы STING, модуляторы RIG-I, модуляторы NOD2, SB-9200 и IR-103.

[0213] Примеры агонистов TLR включают: везатолимод (GS-9620), GS-986, IR-103, лефитолимод, тилсотолимод, ринтатолимод, DSP-0509, AL-034, G-100, кобитолимод,

AST-008, моголимо́д, GSK-1795091, GSK-2245035, VTX-1463, GS-9688, LHC-165, BDB-001, RG-7854, телратолимо́д, RO-7020531.

Ингибиторы фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K)

[0214] Примеры ингибиторов PI3K включают иделалиси́б, алпелиси́б, бупарлиси́б, оротат CAI, копанлиси́б, дувелиси́б, гедатолиси́б, нератини́б, панулиси́б, перифосин, пиктилиси́б, пиларалиси́б, пуквитини́ба мезилат, ригосерти́б, ригосерти́б натрий, сонолиси́б, тазелиси́б, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 и ZSTK-474.

Антагонисты альфа-4/бета-7

[0215] Примеры антагонистов интегрина альфа-4/бета-7 включают PTG-100, TRK-170, абрилума́б, этролизума́б, каротеграст метил и ведолизума́б.

Антитела к ВИЧ, биспецифические антитела и «антителоподобные»

терапевтические белки

[0216] Примеры антител к ВИЧ, биспецифических антител и «антителоподобных» терапевтических белков включают DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, производные Fab, биспецифические антитела, триспецифические антитела, мультивалентные антитела, bnAB (в широком смысле нейтрализующие антитела к ВИЧ-1), BMS-936559, TMB-360 и антитела, нацеленные на gp120 или gp41 HIV, молекулы, рекрутирующие антитела, нацеленные на ВИЧ, моноклональные антитела к CD63, биспецифические антитела к CD3, биспецифические антитела к CD16, антитела к вирусу С GB, биспецифические антитела к GP120/CD4, CCR5, однодоменные антитела к Nef, антитела к Rev, антитела к CD18, полученные из верблюдовых, антитела к ICAM-1,

полученные из верблюдовых, DCVax-001, антитела, нацеленные на gp140, терапевтические антитела к ВИЧ на основе gp41, человеческие рекомбинантные моноклональные mAb (PGT-121), ибализумаб, Immuglo, MB-66.

[0217] Примеры антител, нацеленных на ВИЧ, таким образом включают в себя бавитуксимаб, UB-421, C2F5, 2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 8ANC195, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, D1D2, 10-1074, 10-1074-LS, GS-9722, DH411-2, BG18, PGT145, PGT121, PGT122, PGT-151, PGT-133, PGT-135, PGT-128, MDX010 (ипилидумаб), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PG9, PG16, 8ANC195, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, VRC-01, VRC-01-LS, PGDM1400, A32, 7B2, 10E8, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, 10E8.4/iMab, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, IMC-HIV, iMabm36, 10E8v4/PGT121-VRC01, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, SAR-441236, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC-HIVMAB080-00-AB, VRC-HIVMAB060-00-AB, P2G12 и VRC07. Примеры биспецифических антител к ВИЧ включают MGD014, TMB-биспецифическое.

[0218] Пример *in vivo* доставляемых bnAB, таких как AAV8-VRC07; мРНК, кодирующая антитело к HIV VRC01;

Усилители фармакокинетики

[0219] Примеры усилителей фармакокинетики включают кобицистат и ритонавир.

Дополнительные терапевтические агенты

[0220] Примеры дополнительных терапевтических средств включают описанные в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) и WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Вакцины против ВИЧ

[0221] Примеры вакцин против ВИЧ включают пептидные вакцины, рекомбинантные субъединичные белковые вакцины, живые векторные вакцины с использованием вирусных векторов, таких как аренавирус, вирус лимфоцитарного хориоменингита (LCMV), вирус пичинде, модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA), аденовирус, аденоассоциированный вирус (AAV), вирус везикулярного стоматита (VSV) и аденовирус шимпанзе (ChAd), ДНК-вакцины, пептидные вакцины на основе CD4, комбинации вакцин, BG505 SOSIP.664 gp140, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину на основе мономерного gp120 HIV-1 подтипа C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad4-Env145NFL, Ad5-ENVA-48, HB-500, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, Vacc-CRX, VVX-004, VAC-3S, рекомбинантный аденовирус-5 с мультикладной ДНК (rAd5), rAd5 вакцину на основе gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP/MVA-CMDR, вакцину на основе HIV-TriMix-mPHK, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, поли-ICLC адъювантные вакцины, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[дельта]V2.TV1+MF-59, вакцину на основе

rVSVIN HIV-1 gag, вакцину на основе SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env клад C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rсAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину на основе Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + вакцину на основе MVA и вируса мозаики + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, и вакцины с вирусоподобными частицами, такие как псевдовиральная вакцина, CombiVICHvac, гибридную вакцину LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основе GTU, ДНК вакцину против ВИЧ на основе gag/pol/nef/env, анти-TAT вакцину к ВИЧ, вакцину с конъюгированными полипептидами, вакцины на основе дендритных клеток, ДНК-вакцину на основе gag, GI-2010, вакцину на основе gp41 HIV-1, вакцину против ВИЧ (адъювант РКА), вакцину на основе гибридных пептидов I i-key/эпитоп МНС класса II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, вакцину на основе мультикладового Env, вакцину против MVA, Pennvax-GP, вакцину на основе дефицитного по pp71 вектора HCMV с gag HIV, рекомбинантную пептидную вакцину (инфекция ВИЧ), NCI, вакцину на основе rgp160 HIV, вакцину против HIV RNActive, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, терапевтическую вакцину против ВИЧ, UBI HIV gp120, Vacc-4x + ромидепсин, вакцину на основе вариантного полипептида gp120, вакцину на основе rAd5 gag-pol env A/B/C, DNA.HTI, DNA.HTI и MVA.HTI, VRC-HIVDNA016-00-VP + VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; вакцину на основе eOD-GT8 60 мер, PD-201401, ДНК-вакцину env (A, B, C, A/E)/gag (C), белковую вакцину gp120 (A, B, C, A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, вакцину против ВИЧ-1 белков Env EnvSeq-1 (с адъювантом GLA-SE), прайм-бустерную вакцину на основе плазмидной ДНК p24gag, виды иммунотерапии на основе аренавирусных векторов (Vaxwave, TheraT), схему вакцинации против ВИЧ-1 MVA-BN, MVA.tHIVconsv4,

MVA.tHIVconsv3, UBI HIV gp120, профилактические вакцины на основе мРНК, TBL-1203HI, VRC-HIVRGP096-00-VP, VAX-3S, ДНК-вакцину против ВИЧ MAG.

Комбинированная терапия ВИЧ

[0222] В конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтическую соль комбинируют с одним, двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими средствами, выбранными из ATRIPLA® (эфавиренц, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпивирин, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); STRIBILD® (элвитегравир, кобицистат, тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин); TRUVADA® (тенофовира дизопроксила фумарат и эмтрицитабин; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовира алафенамид и эмтрицитабин); ODEFSEY® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин и рилпивирин); GENVOYA® (тенофовира алафенамид, эмтрицитабин, кобицистат и элвитегравир); адефовира; адефовира дипивоксила; кобицистата; эмтрицитабина; тенофовира; тенофовира дизопроксила; тенофовира дизопроксила фумарата; тенофовира алафенамида; тенофовира алафенамида гемифумарата; TRIUMEQ® (долутегравир, абакавир и ламивудин); долутегравира, абакавира сульфата и ламивудина; ралтегравира; ралтегравира и ламивудина; маравирока; энфувиртида; ALUVIA® (KALETRA®; лопинавир и ритонавир); COMBIVIR® (зидовудин и ламивудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавира сульфата и ламивудина; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавира сульфат, зидовудин и ламивудин; ABC+AZT+3TC); рилпивирин; рилпивирин гидрохлорида; атазанавира сульфата и кобицистата; атазанавира и кобицистата; дарунавира и кобицистата; атазанавира; атазанавира сульфата; долутегравира; элвитегравира; ритонавира; атазанавира сульфата и ритонавира; дарунавира; ламивудина; проластина; фосампренавира; фосампренавира кальция, эфавиренца; этравирин; нелфинавира;

нелфинавира мезилата; интерферона; диданозина; ставудина; индинавира; индинавира сульфата; тенофовира и ламивудина; зидовудина; невирапина; саквинавира; саквинавира мезилата; альдеслейкин; зальцитабина; типранавира; ампренавира; делавирдина; делавирдина мезилата; Radha-108 (рецептол); ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; эфавиренца, ламивудина и тенофовира дизопроксила фумарата; фосфазида; ламивудина, невирапина и зидовудина; абакавира; и абакавира сульфата.

[0223] Специалисту в данной области техники будет понятно, что дополнительные терапевтические средства, перечисленные выше, могут быть включены в более чем один из перечисленных выше классов. Конкретные классы не предназначены для ограничения функциональности указанных соединений, перечисленных в этих классах.

[0224] В конкретных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, и ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В еще одном конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с нуклеозидным или нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и фармакокинетическим усилителем. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют по меньшей мере с одним нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитором интегразы и фармакокинетическим усилителем. В другом варианте осуществления соединение,

описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с двумя нуклеозидными или нуклеотидными ингибиторами обратной транскриптазы ВИЧ.

[0225] В конкретных вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с абакавира сульфатом, тенофовиром, тенофовира дизопроксилем, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира дизопроксила гемифумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

[0226] В конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с тенофовиром, тенофовира дизопроксилем, тенофовира дизопроксила фумаратом, тенофовира алафенамидом или тенофовира алафенамида гемифумаратом.

[0227] В конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из абакавира сульфата, тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата и вторым дополнительным терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из эмтрицитабина и ламивудина.

[0228] В конкретном варианте осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с первым дополнительным терапевтическим средством, выбранным из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила, тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира алафенамида и тенофовира алафенамида гемифумарата, и вторым дополнительным

терапевтическим средством, причем второе дополнительное терапевтическое средство представляет собой эмтрицитабин.

[0229] Соединение, описанное в настоящем документе (например, любое соединение формулы I), можно комбинировать с одним или более дополнительными терапевтическими средствами в любом количестве дозировки соединения формулы I (например, от 1 мг до 500 мг соединения).

[0230] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5–30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 5–10, 5–15, 5–20, 5–25, 25–30, 20–30, 15–30 или 10–30 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления средство, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 10 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления средство, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 25 мг тенофовира алафенамида фумарата, тенофовира алафенамида гемифумарата или тенофовира алафенамида, и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы I), можно комбинировать со средствами, предложенными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от 1 мг до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация дозировок была конкретно и индивидуально указана.

[0231] В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200–400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила, и 200 мг эмтрицитабина. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 200–250, 200–300, 200–350, 250–350, 250–400, 350–400, 300–400 или 250–400 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила, и 200 мг эмтрицитабина. В определенных вариантах осуществления средство, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль комбинируют с 300 мг тенофовира дизопроксила фумарата, тенофовира дизопроксила гемифумарата или тенофовира дизопроксила, и 200 мг эмтрицитабина. Соединение, описанное в настоящем документе (например, соединение формулы I), можно комбинировать со средствами, предложенными в настоящем документе, в любой дозировке соединения (например, от 1 мг до 500 мг соединения) так же, как если бы каждая комбинация дозировок была конкретно и индивидуально указана.

[0232] В одном варианте осуществления предложен набор, содержащий соединение, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более (например, одним, двумя, тремя, одним или двумя или от одного до трех) дополнительными терапевтическими средствами.

Противозачаточная (контрацептивная) комбинированная терапия

[0233] Терапевтические средства, применяемые для контроля рождаемости (контрацептивы) включают ципротерона ацетат, дезогестрел, диеногест, дроспиренон, эстрадиола валерат, этинилэстрадиол, этинодиол, этоногестрел, левомефолат, левоноргестрел, линестренол, медроксипрогестерона ацетат, местранол, мифепристон,

мизопростол, номегестрола ацетат, норэлгестромин, норэтиндрон, норэтинодрел, норгестимат, ормелоксифен, ацетат сегестерона, улипристала ацетат и любые их комбинации.

Генная терапия и клеточная терапия

[0234] Генная терапия и клеточная терапия включают генетическую модификацию для подавления экспрессии гена; генетические подходы для непосредственного уничтожения инфицированных клеток; инфузию иммунных клеток, предназначенную для замены большей части собственной иммунной системы пациента для усиления иммунного ответа на инфицированные клетки, или активации собственной иммунной системы пациента для уничтожения инфицированных клеток, или поиска и уничтожения инфицированных клеток; генетические подходы для модификации клеточной активности для дальнейшего изменения эндогенного иммунного ответа против инфекции.

[0235] Примеры терапии на основе дендритных клеток включают AGS-004.

[0236] Пример лекарственных средств для редактирования генов CCR5, таких как SB-728T.

[0237] Пример ингибиторов генов CCR5, таких как Cal-1.

[0238] C34-CCR5/C34-CXCR4, экспрессирующие CD4-положительные Т-клетки.

[0239] Аутологичная Т-клеточная терапия на основе трансдукции AGT-103.

[0240] Генная терапия AAV-eCD4-Ig.

Редакторы генов

[0241] Система редактирования генома выбрана из группы, состоящей из: системы CRISPR/Cas9, системы нуклеазы с цинковыми пальцами, системы TALEN, системы на основе хоминг-эндонуклеаз и мегануклеазной системы.

[0242] Примеры нацеленных на ВИЧ систем CRISPR/Cas9 включают EBT-101.

Терапия CAR-T-клетками

[0243] Популяция иммунных эффекторных клеток, сконструированных для экспрессии химерного антигенного рецептора (CAR), при этом CAR содержит антигенсвязывающий домен ВИЧ. Антиген ВИЧ включает оболочечный белок ВИЧ или его часть, gp120 или его часть, сайт связывания CD4 на gp120, индуцируемый CD4 сайт связывания на gp120, N-гликан на gp120, V2 gp120, мембранно-проксимальную область на gp41. Иммунная эффекторная клетка представляет собой Т-клетку или NK-клетку. В некоторых вариантах осуществления Т-клетка представляет собой CD4⁺ Т-клетку, CD8⁺ Т-клетку или их комбинацию. Клетки могут быть аутологичными или аллогенными.

[0244] Примеры ВИЧ CAR-T включают VC-CAR-T, клеточную терапию CART, направленную против CD4, аутологичные гемопоэтические стволовые клетки, генетически сконструированные для экспрессии CD4 CAR и пептида C46.

Терапия TCR-T-клетками

[0245] TCR-T-клетки сконструированы для нацеливания на пептиды, полученные из ВИЧ, присутствующие на поверхности инфицированных вирусом клеток.

VII. Примеры

[0246] Иллюстративные химические структуры настоящего описания предложены в приведенных ниже конкретных примерах. Специалистам в данной области будет понятно, что для получения различных соединений, описанных в настоящем документе, исходные материалы могут быть выбраны соответствующим образом, так что в конечном счете желательные заместители будут проходить через схему реакции с защитой или без защиты, в зависимости от того, что необходимо для получения желаемого продукта. В альтернативном варианте осуществления может быть необходимо или желательно вместо желаемого заместителя вводить подходящую группу, которую можно проводить через схему реакции, а затем при необходимости заменять на желаемый заместитель. Кроме того, специалисту в данной области будет понятно, что преобразования, показанные на схемах ниже, могут быть выполнены в любом порядке, совместимом с функциональностью конкретных боковых подвешенных групп.

[0247] В примерах, представленных в настоящем документе, описан синтез соединений, описанных в настоящем документе, а также промежуточных соединений, используемых для получения соединений. Следует понимать, что можно комбинировать отдельные стадии, описанные в настоящем документе. Также следует понимать, что можно комбинировать отдельные партии соединения и затем использовать их на следующей стадии синтеза.

[0248] В представленном ниже описании примеров описаны конкретные варианты осуществления. Эти варианты осуществления описаны достаточно подробно, чтобы дать возможность специалистам в данной области реализовать на практике определенные варианты осуществления настоящего описания. Можно использовать другие варианты осуществления и вносить логические и другие изменения, не выходя за рамки объема

описания. Таким образом, подразумевается, что нижеприведенное описание не ограничивает объем настоящего описания.

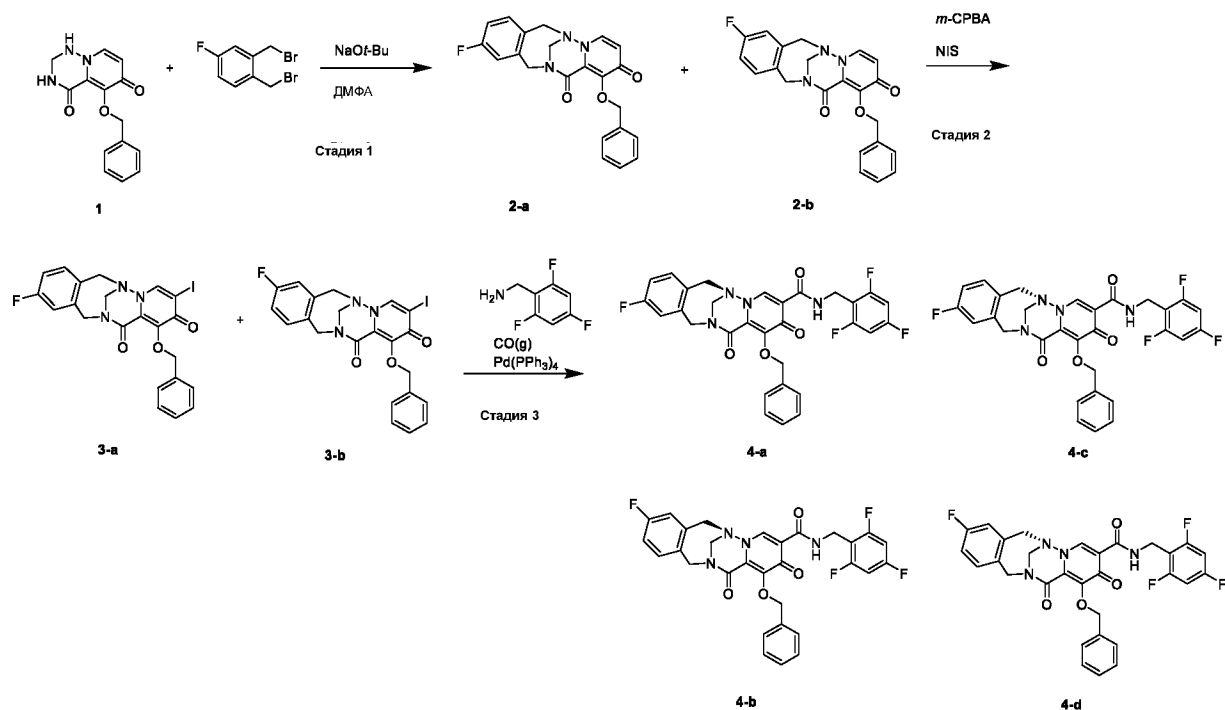
Пример 1–4: Получение

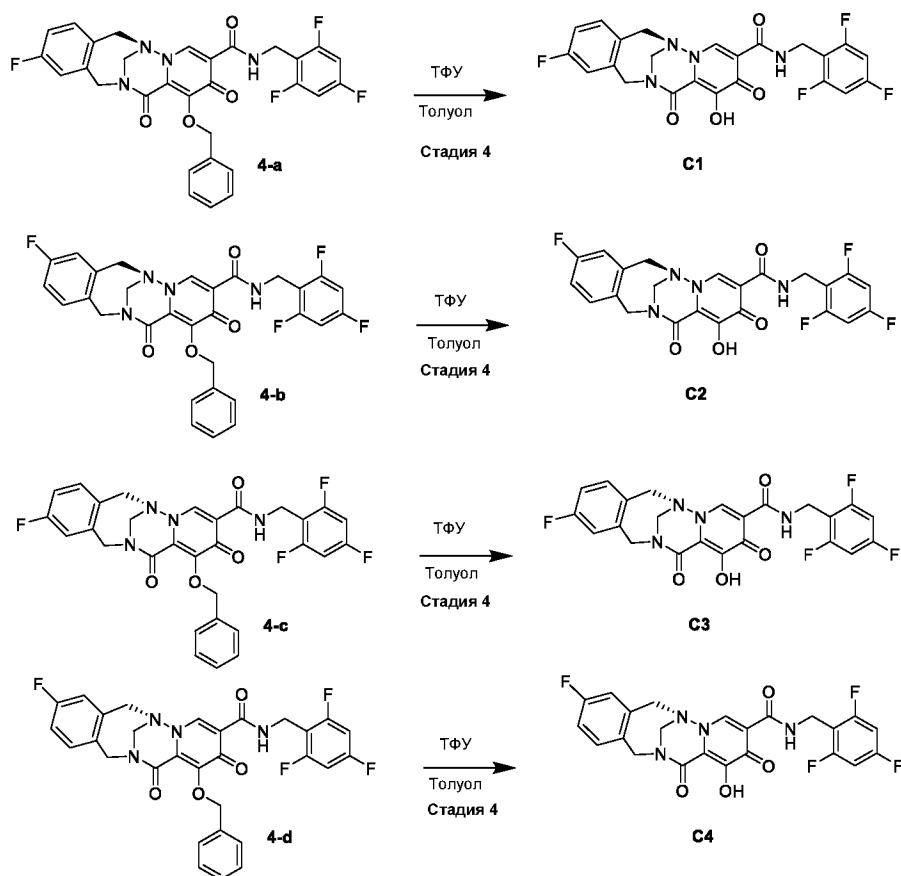
(6R)-10-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (C1)

(6R)-9-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (C2)

(6S)-10-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (C3)

(6S)-9-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (C4)





[0249] 5-(Бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-4,6-дион (1)

получали в соответствии с опубликованной процедурой для «промежуточного соединения А» в *WO 2019/160883 A1*.

Стадия 1: Получение 1-(бензилокси)-10-фтор-7,12-дигидро-6,13-

метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2,14-диона (2-a) и 1-(бензилокси)-9-фтор-7,12-дигидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2,14-диона (2-b)

[0250] 5-(Бензилокси)-2,3-дигидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-4,6-дион (1)

(200 мг, 0,737 ммоль) и 1,2-бис(бромметил)-4-фторбензол (229 мг, 0,811 ммоль)

смешивали с ДМФА (5 мл) и смесь охлаждали до 0°C. В течение 1 часа добавляли NaOt-Bu (159 мг, 1,66 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться без повторной загрузки холодной бани в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и обрабатывали смесью NH₄Cl/вода. Органическую фазу отделяли и концентрировали.

Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле с 0–100% EtOAc в гептане, а

затем 10% MeOH в EtOAc с получением смеси двух региоизомеров продуктов (**2-a** и **2-b**).

МС (m/z): 392,1 [M+H]. Два данных региоизомера не разделяли и переносили на следующую стадию.

Стадия 2: Получение 1-(бензилокси)-10-фтор-3-йод-7,12-дигидро-6,13-

метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2,14-диона (3-a) и 1-(бензилокси)-9-фтор-3-йод-7,12-дигидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2,14-диона (3-b)

[0251] Смесь 1-(бензилокси)-10-фтор-7,12-дигидро-6,13-метанобензо[g]пиридо [1,2-b][1,2,5]триазонин-2,14-диона (**2-A**) и 1-(бензилокси)-9-фтор-7,12-дигидро-6,13-

метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2,14-диона (**2-b**) (50 мг, 0,128 ммоль)

смешивали с MeOH (0,8 мл) при комнатной температуре. Последовательно добавляли *m*-CPBA (77%) (114 мг, 0,51 ммоль) и NIS (114 мг, 0,51 ммоль). Реакционный флакон герметизировали и нагревали при комнатной температуре до 80°C в течение 30 мин.

Последовательно добавляли дополнительное количество *m*-CPBA (77%) (114 мг, 0,51 ммоль) и NIS (114 мг, 0,51 ммоль). Реакционную смесь снова нагревали при 80°C в

течение 30 мин. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc и обрабатывали смесью

NaHCO₃/вода и раствором Na₂S₂O₃ (10%) в воде. Органическую фазу отделяли и

концентрировали. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем 0–100%

EtOAc/гептан с получением 60 мг продукта в виде смеси двух региоизомеров (**3-a** и **3-b**).

МС (m/z): 518,06 [M+H]. Два данных региоизомера не разделяли и переносили на следующую стадию.

Стадия 3: Получение (6R)-1-(бензилокси)-10-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-

2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо [1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (4-a)

(6R)-1-(бензилокси)-9-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо [1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (4-b)

(6S)-1-(бензилокси)-10-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо [1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-c**)

(6S)-1-(бензилокси)-9-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо [1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-d**)

[0252] К раствору смеси 1-(бензилокси)-10-фтор-3-йод-7,12-дигидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2,14-диона (**3-a**) и 1-(бензилокси)-9-фтор-3-йод-7,12-дигидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2,14-диона (**3-b**) (32 мг, 0,062 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли 2,4,6-трифторбензиламин (50 мг, 0,309 ммоль), DIPEA (40 мг, 0,309 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (3,57 мг, 0,00309 ммоль). Реакционную смесь барботировали СО (г) в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере СО в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили этилацетатом. Полученную смесь обрабатывали 0,05 н. HCl. Органическую фазу отделяли и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. Затем органическую фазу высушивали с использованием Na₂O₄ и концентрировали. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем с градиентом 0–100% EtOAc в гептане с получением продукта. Данную смесь четырех изомеров подвергали способу разделения СЖХ (ADH50 IPA-NH₃) с получением 4 изомеров в порядке возрастания времени удержания: (*6R*)-1-(бензилокси)-10-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамид (**4-a**) 10 мг. МС (*m/z*): 579,08 [M+H]; (*6R*)-1-(бензилокси)-9-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамид (**4-b**) 6 мг. МС (*m/z*): 579,08 [M+H]; (*6S*)-1-(бензилокси)-10-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо [1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-c**) 7 мг. МС (*m/z*): 579,03 [M+H]; и (*6S*)-1-(бензилокси)-9-фтор-2,14-

диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-d**) 4 мг. МС (m/z): 579,02 [M+H].

Стадия 4. Получение (6R)-10-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (C1):

[0253] (6R)-1-(бензилокси)-10-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-a**) (10 мг, 0,0173 ммоль) растворяли в толуоле (0,5 мл) при комнатной температуре. Одной порцией добавляли ТФУ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Реакционную смесь концентрировали до сухости. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. При лиофилизации получали продукт в виде соли ТФУ. МС (m/z): 489,26 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,13 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,41 – 7,22 (m, 1H), 7,13 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,04 (t, J = 8,6 Гц, 1H), 6,88 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,56 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 4,87 – 4,69 (m, 2H), 4,64 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,55 (d, J = 15,3 Гц, 2H), 4,13 (d, J = 13,2 Гц, 1H).

Получение (6R)-9-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (C2):

[0254] Синтез указанного в заголовке продукта осуществляли таким же образом (**C1**) за исключением использования (6R)-9-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-b**) в качестве исходного материала вместо (6R)-1-(бензилокси)-10-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-a**). Продукт получали в

виде соли ТФУ. МС (m/z): 489,14 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,14 (s, 1H), 8,54 (d, $J = 17,3$ Гц, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,4, 5,7$ Гц, 1H), 7,23 – 6,98 (m, 2H), 6,88 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,51 (d, $J = 16,5$ Гц, 1H), 4,81 (p, $J = 14,7, 14,0$ Гц, 2H), 4,64 (d, $J = 5,4$ Гц, 2H), 4,56 (dd, $J = 15,0, 10,4$ Гц, 2H), 4,20 (d, $J = 13,6$ Гц, 1H).

Получение (6S)-10-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (C3):

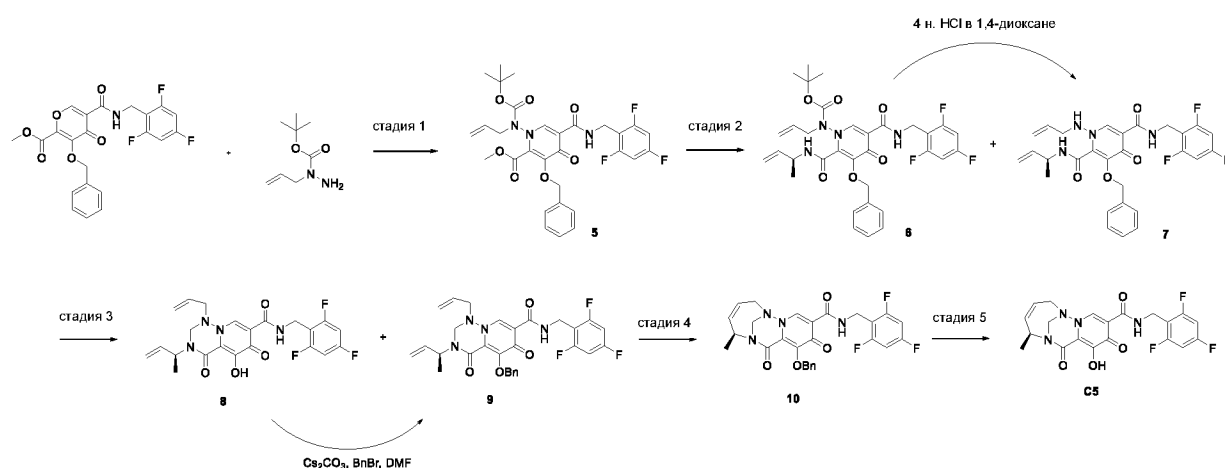
[0255] Синтез указанного в заголовке продукта осуществляли таким же образом (C1) за исключением использования (6S)-10-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-с**) в качестве исходного материала вместо (6R)-1-(бензилокси)-10-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-а**). Продукт получали в виде соли ТФУ. МС (m/z): 489,18 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,13 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,32 (dd, $J = 8,4, 5,8$ Гц, 1H), 7,23 – 7,08 (m, 1H), 7,08 – 6,97 (m, 1H), 6,88 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,56 (d, $J = 16,7$ Гц, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 2H), 4,64 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 4,58 – 4,49 (m, 2H), 4,13 (d, $J = 13,3$ Гц, 1H).

Получение (6S)-9-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (C4):

[0256] Синтез указанного в заголовке продукта осуществляли таким же образом (C1) за исключением использования (6S)-9-фтор-1-гидрокси-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-d**) в качестве исходного материала вместо (6R)-1-(бензилокси)-10-фтор-2,14-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,7,12,14-тетрагидро-6,13-метанобензо[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-3-карбоксамида (**4-а**). Продукт получали в виде соли ТФУ. МС (m/z): 489,19 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,14 (s,

1H), 8,53 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 7,36 (dd, J = 8,5, 5,7 Гц, 1H), 7,28 – 7,01 (m, 2H), 6,88 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,51 (d, J = 16,3 Гц, 1H), 4,79 (q, J = 14,5 Гц, 2H), 4,71 – 4,60 (m, 2H), 4,56 (dd, J = 15,0, 10,3 Гц, 2H), 4,20 (d, J = 13,6 Гц, 1H).

Пример 5: Получение (10S)-6-гидрокси-10-метил-5,8-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамида (C5):



Стадия 1: Синтез метил 1-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидротиридин-2-карбоксилата (5):

[0257] К суспензии метил 3-бензилокси-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиран-2-карбоксилата (2,0 г, 4,47 ммоль) в смеси MeOH (48,0 мл) и воды (8,0 мл) добавляли трет-бутил N-аллил-N-аминокарбамат (0,77 г, 4,47 ммоль) и бикарбонат натрия (3,76 г, 44,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляли воду (15,0 мл) и смесь перемешивали в течение 10 минут. Суспензию фильтровали, затем осадок на фильтре разделяли между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (x2), объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением необходимого

продукта, который использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС-ESI+ (масса/заряд): расщ. Н⁺ для C₃₀H₃₀F₃N₃O₇, теоретич.: 601,20, обнаруж.: 601,99.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-N-N-[3-бензилокси-2-[[[(1S)-1-метилаллил]карбамоил]-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]-1-тиридил]карбамата (443-int-2) и 1-(аллиламино)-3-бензилокси-N2-[(1S)-1-метилаллил]-4-оксо-N5-[(2,4,6-трифторфенил)метил]тиридин-2,5-дикарбоксамида (6):

[0258] Метил 1-(аллил(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (**5**, 2,3 г, 3,82 ммоль) растворяли в смеси MeOH (24,0 мл), ТГФ (12,0 мл) и воды (12,0 мл). К данной смеси добавляли моногидрат гидроксида лития (1,28 г, 30,6 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60 °С при перемешивании в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc, подкисляли до pH~4 1 н. водн. HCl, органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

[0259] Затем остаток растворяли в ДХМ (17,0 мл) при комнатной температуре и обрабатывали EDCI.HCl (975 мг, 5,11 ммоль), а затем HOAt (695 мг, 5,11 ммоль) и DIEA (1,76 г, 13,6 ммоль). Добавляли (2S)-бут-3-ен-2-амин-HCl (315 мг, 4,43 ммоль). Вновь образованную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали насыщ. NH₄Cl, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток смешивали с силикагелем, концентрировали досуха, очищали посредством системы Combiflash (24 г силикагеля, 0–100% EtOAc/гексаны). Необходимые фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил N-аллил-N-[3-бензилокси-2-[[[(1S)-1-метилаллил]карбамоил]-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]-1-пиридил]карбамата (**6**) (ЖХ-МС-ESI+ (m/z): расщ. Н⁺ для C₃₃H₃₅F₃N₄O₆, теоретич.:

640,25, обнаруж.: 641,05) и 1-(аллиламино)-3-бензилокси-N2-[(1S)-1-метилаллил]-4-оксо-N5-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиридин-2,5-дикарбоксамида (7) (ЖХ-МС-ESI+ (m/z): рассч. H⁺ для C₂₈H₂₇F₃N₄O₄, теоретич. 540,20, обнаруж.: 541,02).

[0260] Затем соединение **6** преобразовывали в соединение **7** посредством обработки раствора **6** (1,0 г) в ДХМ (10,0 мл) при комнатной температуре с использованием 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10,0 мл, 40,0 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, выпаривали с EtOAc x3. Затем остаток растворяли в MeOH (20 мл), добавляли NaHCO₃ (твердое вещество), перемешивали в течение 15 мин., фильтровали и фильтрат концентрировали и повторно очищали с использованием системы Combiflash с получением соединения **7**.

Стадия 3: Синтез 1-аллил-5-гидрокси-3-[(1S)-1-метилаллил]-4,6-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-2H-тиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (8) и 1-аллил-5-бензилокси-3-[(1S)-1-метилаллил]-4,6-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-2H-тиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (9):

[0261] 1-(аллиламино)-3-бензилокси-N2-[(1S)-1-метилаллил]-4-оксо-N5-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиридин-2,5-дикарбоксамида (7) (350 мг, 0,647 ммоль) растворяли в смеси ACN (3,5 мл) и ДХЭ (3,5 мл) при комнатной температуре. К данной смеси добавляли параформальдегид (58,4 мг, 0,647 ммоль). Полученную смесь нагревали до 88°C. К данной горячей смеси по капле добавляли уксусную кислоту (0,35 мл), а затем по капле добавляли ТФУ (0,15 мл). Реакционную смесь закрывали и нагревали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc, подщелачивали до pH~7 насыщ. NaHCO₃, органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с использованием системы Combiflash (12 г силикагеля, 0–100% EtOAc, сухая загрузка) с получением необходимого 1-аллил-5-бензилокси-3-[(1S)-1-метилаллил]-4,6-

диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (9) ЖХ-МС-ESI+ (m/z): рассч. H+ для C₂₉H₂₇F₃N₄O₄, теоретич. 552,20, обнаруж.: 552,93. Также выделяли дебензилированную форму (8). ЖХ-МС-ESI+ (m/z): рассч. H+ для C₂₂H₂₁F₃N₄O₄, теоретич.: 462,15, обнаруж.: 463,02.

[0262] Соединение 8 преобразовывали обратно в соединение 9 посредством обработки соединения 8 (120 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (2,6 мл) с бензилбромидом (46,6 мг, 0,272 ммоль) и карбонатом цезия (101 мг, 0,31 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, смешивали с силикагелем, концентрировали досуха, очищали с использованием Combiflash (4 г силикагеля, 0–100% EtOAc/гексаны) с получением 9. ЖХ-МС-ESI+ (m/z): рассч. H+ для C₂₉H₂₇F₃N₄O₄, теоретич.: 552,20, обнаруж.: 552,92.

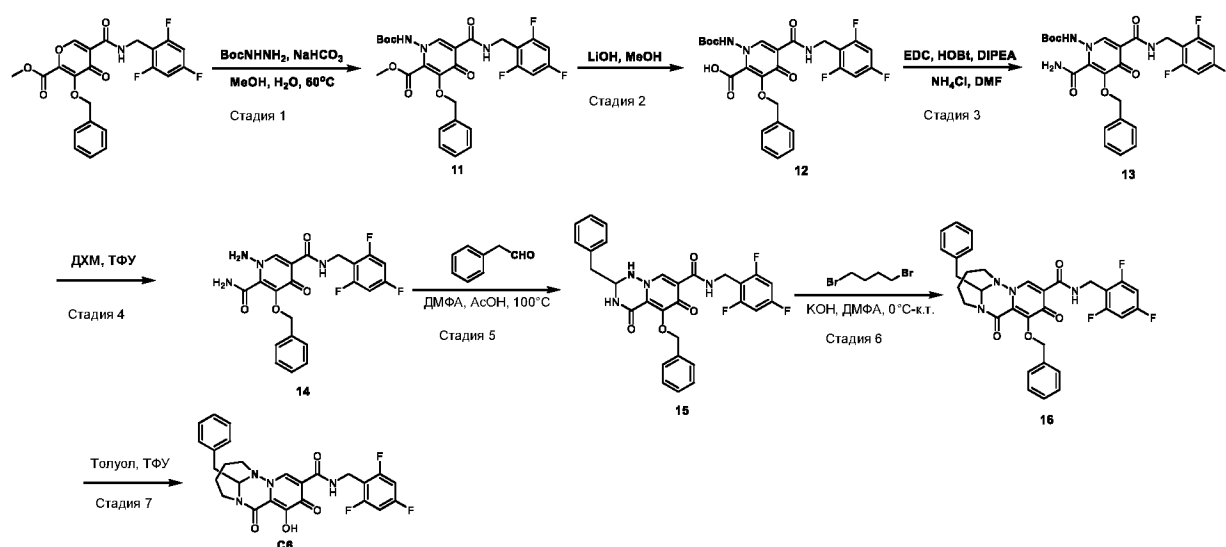
Стадия 4. Синтез (10S)-6-бензилокси-10-метил-5,8-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамида (10):

[0263] Соединение 9 (130 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДХМ (29 мл), к данной смеси добавляли катализатор Ховейда-Граббса II (36,9 мг, 0,059 ммоль). Полученную смесь барботировали азотом в течение 5 минут, затем ее закрывали и нагревали при 70°C в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, очищали посредством нормально-фазовой хроматографии (12 г силикагеля, 0–100% EtOAc/гексаны). ЖХ-МС-ESI+ (m/z): рассч. H+ для C₂₇H₂₃F₃N₄O₄, теоретич.: 524,17, обнаруж.: 524,91.

Стадия 5: Синтез (10S)-6-гидрокси-10-метил-5,8-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамида (C5):

[0264] Соединение **10** (8 мг, 0,015 ммоль) растворяли в ДХМ (1,0 мл) при комнатной температуре и обрабатывали ТФУ (1,0 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в ДМФА, фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расч. Н⁺ для C₂₀H₁₇F₃N₄O₄, теоретич.: 434,12, обнаруж.: 435,19. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,34 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 5,75 – 5,66 (m, 1H), 5,46 (ddt, J = 12,0, 6,2, 3,3 Гц, 1H), 5,34 – 5,22 (m, 1H), 4,92 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,65 – 4,50 (m, 3H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 3,70 – 3,62 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 6. Получение 13-бензил-8-гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C6):



Стадия 1: Синтез метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидротиридин-2-карбоксилата

[0265] В реактор загружали трет-бутил-N-аминокарбамат (390 мг 2,95 ммоль), NaHCO₃ (451 мг, 5,4 ммоль) в MeOH/вода (9 мл/6 мл), затем добавляли метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4Н-пирин-2-карбоксилат (1200 мг, 2,68 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали

этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток использовали для следующей стадии реакции без очистки. МС (m/z) 562,064 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты:

[0266] К вышеуказанному остатку в MeOH (6 мл) добавляли 2,5 н. раствор LiOH (2 мл) при комн. темп. Через 2 часа при комнатной температуре реакционную смесь подкисляли 2 н. HCl и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток использовали для следующей стадии реакции без очистки. МС (m/z) 547,96 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез трет-бутил (3-(бензилокси)-2-карбамоил-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)карбамата:

[0267] К раствору 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (1720 мг, 3,14 ммоль) в ДМФА (12 мл) добавляли EDC (1205 мг, 6,28 ммоль), HOBT (722 мг, 4,7 ммоль), DIPEA (4060 мг, 31,4 ммоль) и хлорид аммония (1680 мг, 31,4 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи при комн. темп. реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством колоночной хроматографии. МС (m/z) 547,029 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 10,12 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,37 (dq, $J = 4,1, 3,0, 2,4$ Гц, 5H), 6,70 (dd, $J = 8,7, 7,5$ Гц, 3H), 5,84 (s, 1H), 5,33 (d, $J = 4,5$ Гц, 3H), 4,68 (d, $J = 5,7$ Гц, 2H), 1,45 (s, 9H).

Стадия 4. Синтез 1-амино-3-(бензилокси)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксиамида:

[0268] К раствору 1-амино-3-(бензилокси)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида (200 мг, 0,366 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа перемешивали при комн. темп., удаляли растворитель и избыток ТФУ в вакууме. Полученный остаток использовали на следующей стадии без очистки. МС (m/z) 447,075 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез 2-бензил-5-(бензилокси)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0269] К раствору 1-амино-3-(бензилокси)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида (165 мг, 0,37 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавляли АсОН (2 мл) и 2-фенилацетальдегид (44 мг, 0,37 ммоль) при комнатной температуре. После нагревания до 100°C в течение 2 часов удаляют ДМФА и избыток АсОН под вакуумом. Оставшийся остаток очищали посредством колоночной хроматографии. МС (m/z) 549,065 $[M+H]^+$.

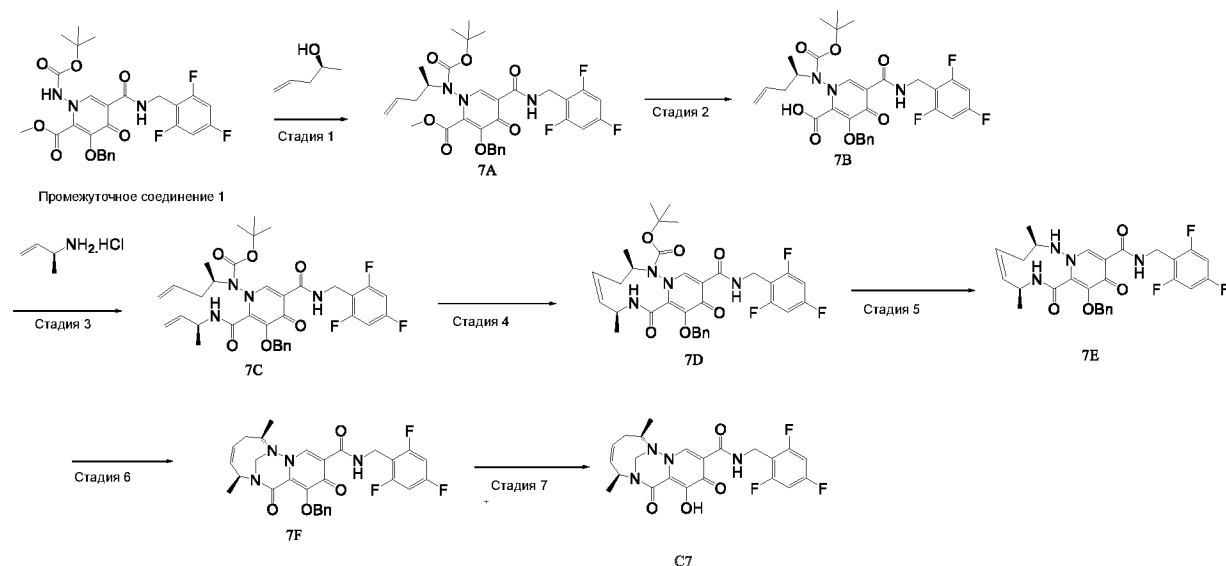
Стадия 6: Синтез 13-бензил-8-(бензилокси)-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0270] Твердый КОН (106 мг, 1,9 ммоль) суспендировали в ДМФА (12 мл), смесь 2-бензил-5-(бензилокси)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (129 мг, 0,235 ммоль) и 1,4-дибромбутана (56 мг, 0,26 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли с использованием шприцевого насоса в течение 2 ч. при 0°C. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. МС (m/z) 601,033 $[M-H]^+$.

Стадия 7. Синтез 13-бензил-8-гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (С6):

[0271] К раствору неочищенного 13-бензил-8-(бензилокси)-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (129 мг, 0,225 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комн. темп. После перемешивания в течение ночи при комн. темп. растворитель и избыток ТФУ удаляли. Полученный остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанной в заголовке соли ТФУ. МС (m/z) 513,253 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 10,37 (d, $J = 5,9$ Гц, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,28 (s, 5H), 7,11 (d, $J = 7,0$ Гц, 1H), 6,69 (t, $J = 8,3$ Гц, 2H), 4,90 – 4,60 (m, 2H), 4,56 – 4,22 (m, 2H), 3,58 – 3,24 (m, 2H), 3,06 – 2,74 (m, 2H).

Пример 7. Получение (1S,2R,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C7):



Стадия 1: Синтез метил (R)-3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)(пент-4-ен-2-ил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (7A):

[0272] К реакционной смеси метил-3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (3,5 г,

6,23 ммоль), (2S)-пент-4-ен-2-ола (805 мг, 9,35 ммоль) и трифенилфосфина (3,27 г, 12,5 ммоль) в 7 мл ТГФ добавляли диизопропилазодицикарбоксилат (2,45 мл, 12,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на силикагеле с элюированием EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 630,10 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез (R)-3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)(пент-4-ен-2-ил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (7B):

[0273] Метил (R)-3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)(пент-4-ен-2-ил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (7A, 3,17 г, 5,04 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл), ТГФ (30 мл) и воде (10 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (1,05 г, 25,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Ее разбавляли EtOAc, подкисляли до pH~4 с использованием 1 н. HCl, органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 616,20 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез трет-бутил(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)тиридин-1(4H)-ил)((R)-пент-4-ен-2-ил)карбамата (7C):

[0274] К реакционной смеси (R)-3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)(пент-4-ен-2-ил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (7B, 2,1 г, 3,41 ммоль), (2S)-бут-3-ен-2-амин;гидрохлорид (477 мг, 4,43 ммоль), EDCI.HCl (977 мг, 5,12 ммоль) и HOAt (696 мг, 5,12 ммоль) в ДХМ (34 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,38 мл, 13,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин., разбавляли ДХМ,

промывали насыщ. NH_4Cl и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле с элюированием EtOAc /гексан с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 669,83 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 4: синтез трет-бутил(2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-11-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,6,7,8,10-гексагидро-1H-тиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-1-карбоксилата (7D):

[0275] Раствор трет-бутил(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)((R)-пент-4-ен-2-ил)карбамата (7C, 1,0 г, 1,5 ммоль) и катализатора Граббса 2-го поколения (63,5 мг, 0,075 ммоль) в 500 мл толуола продували газообразным Ar в течение 30 мин. Полученный раствор нагревали на масляной бане с температурой 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя EtOAc в гексане, с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 641,29 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 5: Синтез (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,6,7,8,10-гексагидро-1H-тиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиды (7E):

[0276] Трет-бутил (2R, 6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-11-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,6,7,8,10-гексагидро-1H-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-1-карбоксилат (7D, 170 мг, 0,265 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл) и обрабатывали 4 н. HCl в 1,4-диоксане (3 мл) при комнатной температуре в течение 3 часов. Затем добавляли еще 4 н. HCl в 1,4-диоксане (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. После концентрации досуха остаток растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, органический слой сушили над

MgSO₄, фильтровали и концентрировали досуха с последующим высоким вакуумом с получением указанного в заголовке продукта. МС (*m/z*) 541,24 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F):

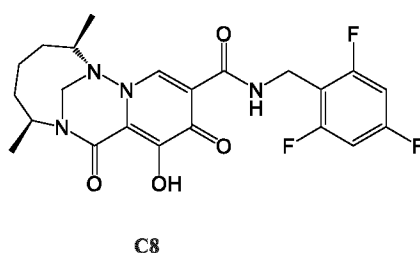
[0277] Во флаконе с образцом объемом 8 мл (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,6,7,8,10-гексагидро-1H-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (7E, 50 мг, 0,093) и параформальдегид (6,1 мг, 2,2 экв. на основе ММ: 30) смешивали с ацетонитрилом (1,25 мл) и ДХЭ (1,25 мл) при комнатной температуре, запечатывали и помещали на предварительно нагретую горячую пластину при 88°C. К ним по капле добавляли AcOH (0,25 мл, 10% в ацетонитриле), а затем по капле добавляли ТФУ (0,25 мл, 10% в ДХЭ). Затем полученную реакционную смесь продолжали нагревать в течение 30 мин. Охлаждали до комнатной температуры и выливали в хорошо перемешанную двухфазную смесь EtOAc-NaHCO₃ (водн.). Органическую фазу отделяли. Водный слой один раз экстрагировали EtOAc. Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Остаток концентрировали досуха и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта. МС (*m/z*) 553,17 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез (1S,2R,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C7):

[0278] (1S,2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (7F, 30 мг, 0,054 ммоль), растворенный в 2 мл толуола, к нему добавляли 2 мл ТФУ. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. Растворитель удаляли и очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта.

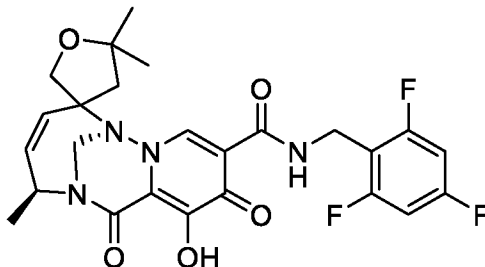
Структура была подтверждена посредством рентгеновской кристаллографии. МС (m/z): 463,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 5,75 – 5,60 (m, 2H), 5,20 (q, J = 7,1, 6,7 Гц, 1H), 4,82 – 4,56 (m, 4H), 3,59 (p, J = 6,9 Гц, 1H), 2,39 (dd, J = 15,5, 7,3 Гц, 1H), 2,06 (ddd, J = 16,7, 7,9, 5,5 Гц, 1H), 1,29 (t, J = 7,3 Гц, 6H).

Пример 8: Получение (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C8):



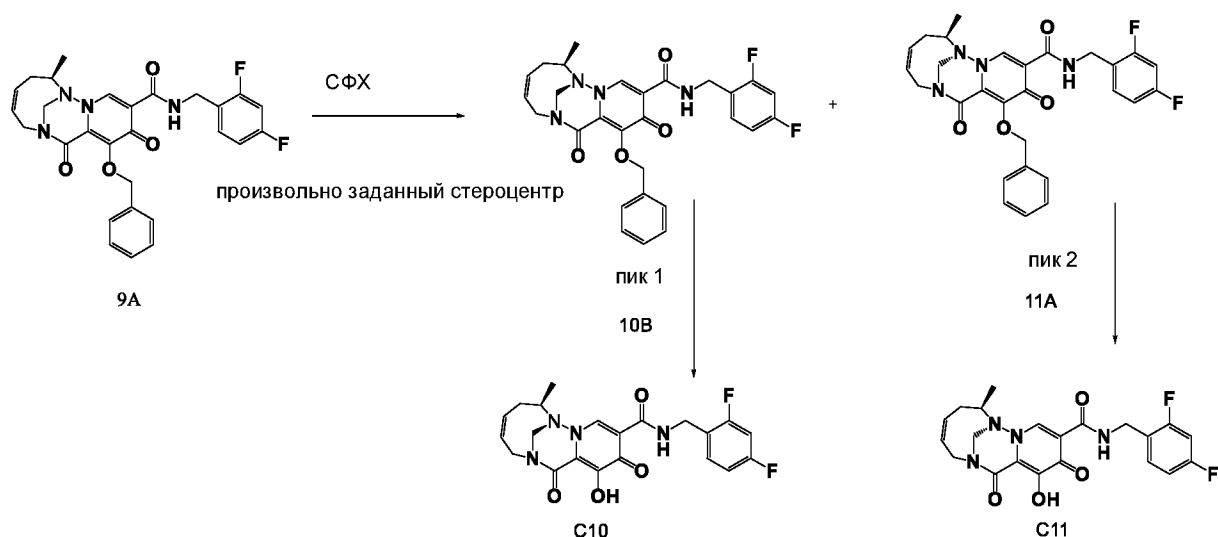
[0279] (1S,2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F, 35 мг, 0,063 ммоль) растворяли в 3 мл этанола и 3 мл EtOAc и барботировали в атмосфере аргона. Добавляли палладий на угле (10 масс. %, влажный) (13,5 мг) и смесь барботировали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Смесь энергично перемешивали в течение двух часов, а затем барботировали в атмосфере аргона. Ее фильтровали через слой Celite®. Celite® промывали абсолютным этанолом и фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 465,200 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 4,87 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 4,71 – 4,59 (m, 3H), 4,39 (tt, J = 11,5, 6,6 Гц, 1H), 2,95 (dq, J = 8,6, 6,3 Гц, 1H), 2,10 – 1,97 (m, 2H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,63 – 1,49 (m, 1H), 1,30 (q, J = 12,0 Гц, 1H), 1,13 (dd, J = 14,3, 6,5 Гц, 6H).

Пример 9. Получение (1'S,5'S)-8'-гидрокси-5,5,5'-триметил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2Н,5'Н-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамид (С9)



[0280] (1'S,5'S)-8'-гидрокси-5,5,5'-триметил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2Н,5'Н-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамид получали с использованием аналогичного способа, описанного в примере 84, за исключением того, что вместо тетрагидрофуран-3-карбальдегида на стадии 1 использовали 5,5-диметилтетрагидрофуран-3-карбальдегид, и только один продукт выделяли в результате реакции метатезиса замыкания кольца на стадии 9. МС (m/z) 519,24 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,79 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 6,01 (dd, J = 11,9, 2,3 Гц, 1H), 5,49 (dd, J = 12,0, 2,8 Гц, 1H), 5,19 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 5,01 (d, J = 14,7 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,37 (dt, J = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 3,73 – 3,61 (m, 2H), 2,52 (dd, J = 13,5, 1,6 Гц, 1H), 2,07 – 1,94 (m, 1H), 1,87 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,56 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

Пример 10 и 11. Получение (1R,2R,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C10) и (1S,2R,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-трет-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C11):



[0281] (2R,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (9A) получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (7F в примере 7) с использованием метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата вместо метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата на стадии 1 и с использованием аллиламина; гидрохлорида вместо (2S)-бут-3-ен-2-амин, гидрохлорида на стадии 3. МС (m/z): 521,20 [M+H]⁺.

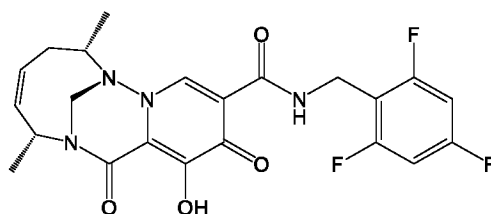
[0282] Его разделяли на отдельные диастереомеры (10B и 11A) посредством препаративной СЖХ-хроматографии на колонке IA с использованием этанола в качестве

сорастворителя. Отделенные диастереомеры растворяли в 1 мл толуола и 1 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. после концентрации, очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с элюированием ACN/вода (0,1% ТФУ) с получением указанных в заголовке соединений **C10** и **C11**.

[0283] Пик 1. (1R,2R,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (**C10**):
 МС (m/z): 431,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,8 Гц, 2H), 5,83 (q, J = 9,7, 8,6 Гц, 1H), 5,66 – 5,58 (m, 1H), 5,15 (d, J = 13,8 Гц, 1H), 4,94 (d, J = 17,8 Гц, 1H), 4,68 – 4,57 (m, 3H), 3,55 – 3,38 (m, 2H), 2,25 (dt, J = 16,7, 8,5 Гц, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,15 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

[0284] Пик 2. (1R,2R,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (**C11**):
 МС (m/z): 431,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,44 (q, J = 8,8, 8,3 Гц, 1H), 6,97 (tt, J = 10,8, 3,1 Гц, 2H), 5,79 – 5,64 (m, 2H), 4,98 – 4,88 (m, 2H), 4,69 – 4,58 (m, 3H), 3,61 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 3,53 (dd, J = 18,0, 4,0 Гц, 1H), 2,42 (dd, J = 15,4, 7,1 Гц, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,29 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 12. Получение (1R,2S,6R,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (C12**):**

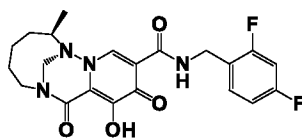


C12

[0285] Соединение 12 получали аналогично (1S,2R,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-

b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (C7 в примере 7) с использованием (2R)-пент-4-ен-2-ола вместо (2S)-пент-4-ен-2-ола на стадии 1 и с использованием (2R)-бут-3-ен-2-амина; гидрохлорида вместо (2S)-бут-3-ен-2-амина; гидрохлорида на стадии 3. МС (m/z): 431,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,43 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 5,75 – 5,60 (m, 2H), 5,20 (q, J = 7,5 Гц, 1H), 4,84 – 4,53 (m, 4H), 3,58 (q, J = 6,9 Гц, 1H), 2,39 (dd, J = 15,2, 7,2 Гц, 1H), 2,12 – 2,00 (m, 1H), 1,29 (t, J = 7,3 Гц, 6H).

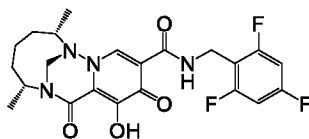
Пример 13. Получение (1S,2R)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (C13):



C13

[0286] Соединение 13 получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (C8) в примере 8 с использованием (1S,2R,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (11) вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (7F). МС (m/z): 433,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,39 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,57 – 7,20 (m, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 4,86 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 4,78 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 4,14 (dd, J = 13,4, 5,9 Гц, 1H), 3,39 – 2,97 (m, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 2H), 1,75 (d, J = 6,5 Гц, 1H), 1,63 (dt, J = 16,9, 9,1 Гц, 1H), 1,55 – 1,20 (m, 2H), 1,17 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

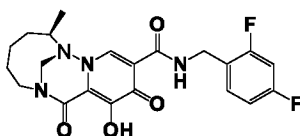
Пример 14. Получение (1R,2S,6R)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C14):



C14

[0287] Соединение 14 получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C8) в примере 8 с использованием (1R,2S,6R,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F). МС (m/z): 465,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 4,87 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 4,74 – 4,58 (m, 3H), 4,39 (ddd, J = 11,8, 6,7, 4,8 Гц, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,56 (dt, J = 16,6, 10,1 Гц, 1H), 1,30 (q, J = 12,0 Гц, 1H), 1,13 (dd, J = 14,5, 6,5 Гц, 6H).

Пример 15. Получение (1R,2R)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C15):

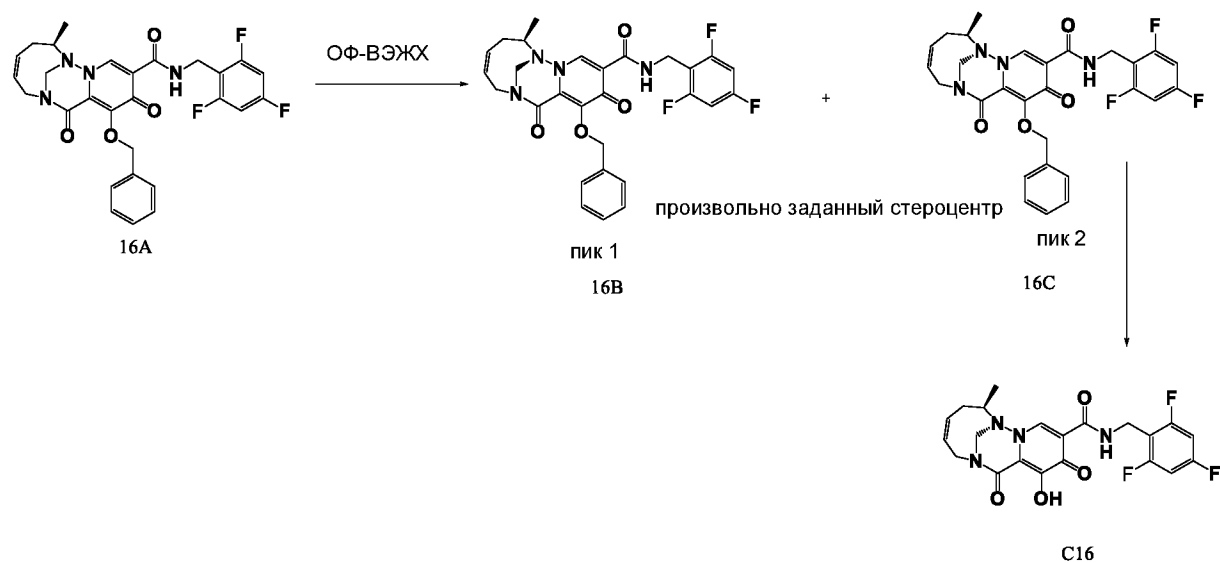


C15

[0288] Соединение 15 получали аналогично (1R,2R,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (C8) в примере 8 с использованием (1R,2R,Z)-N-(2,4-

дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (10) вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F). МС (m/z): 433,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 11,50 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,32 (d, J = 16,7 Гц, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 6,97 (ddt, J = 13,4, 8,5, 3,0 Гц, 2H), 5,13 (d, J = 14,1 Гц, 1H), 4,80 (t, J = 14,9 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,22 (dt, J = 13,8, 4,6 Гц, 1H), 3,57 (p, J = 7,2 Гц, 1H), 3,02 (ddd, J = 14,0, 10,1, 4,2 Гц, 1H), 1,96 (d, J = 2,5 Гц, 3H), 1,70 – 1,55 (m, 1H), 1,53 – 1,16 (m, 2H), 1,13 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

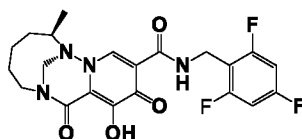
Пример 16. Получение (1S,2R,Z)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (С16):



[0289] (2R,Z)-9-(бензилокси)-2-метил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (16A) получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (7F) в примере 7) с использованием аллиламина; гидрохлорида вместо (2S)-бут-3-ен-2-амина; гидрохлорида на стадии 3. МС (m/z): 539,20 [M+H]⁺.

[0290] Его разделяли на отдельные диастереомеры (пик 1 и пик 2) посредством ОФ-ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом и водой (с 0,1% ТФУ). Отбирали пик 2 (23 мг, 0,043 ммоль), растворяли в 0,5 мл толуола и 0,5 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После концентрации очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с элюированием АСН/вода (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z): 449,10 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,41 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,87 (t, *J* = 8,7 Гц, 2H), 5,72 (q, *J* = 11,7, 9,1 Гц, 2H), 4,92 (d, *J* = 15,7 Гц, 2H), 4,64 (d, *J* = 14,6 Гц, 3H), 3,82 – 3,11 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,08 (dt, *J* = 13,7, 6,3 Гц, 1H), 1,28 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H).

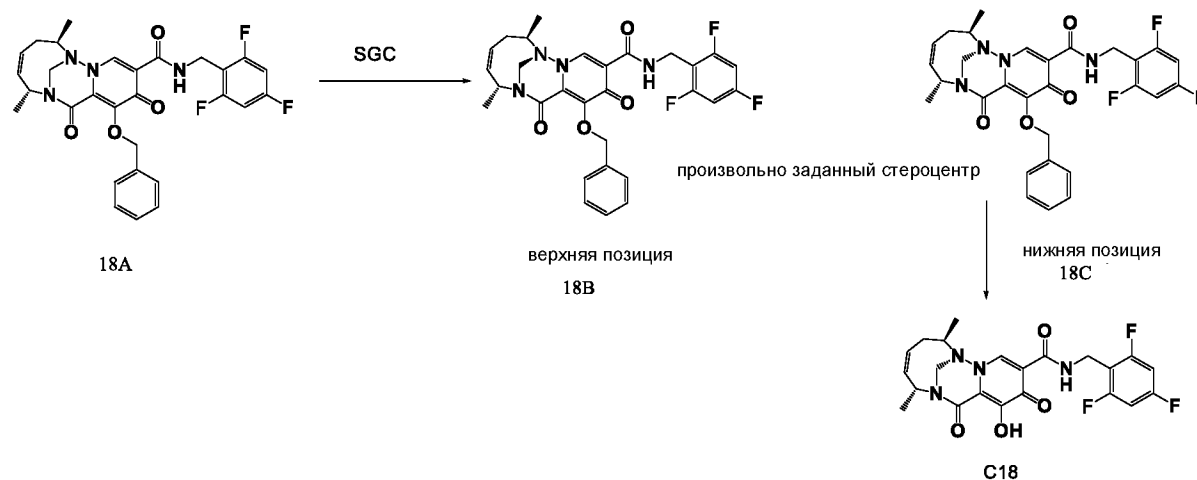
Пример 17. Получение (1S,2R)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C17):



C17

[0291] Соединение 17 получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C8) в примере 8 с использованием (1S,2R,Z)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (16) вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F). МС (m/z): 451,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 4,85 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,76 (d, *J* = 14,5 Гц, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,6 Гц, 2H), 4,14 (dt, *J* = 14,0, 7,0 Гц, 1H), 3,06 (dt, *J* = 13,8, 4,4 Гц, 2H), 1,93 (d, *J* = 14,4 Гц, 3H), 1,75 (t, *J* = 8,3 Гц, 1H), 1,63 (dt, *J* = 16,9, 8,9 Гц, 1H), 1,44 (q, *J* = 10,1 Гц, 1H), 1,16 (d, *J* = 6,5 Гц, 3H).

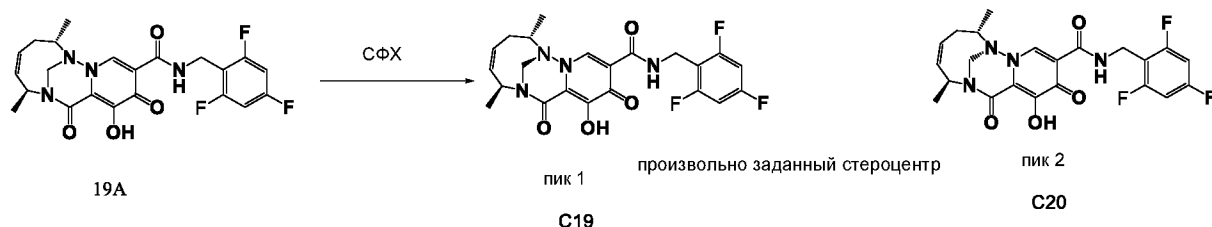
Пример 18. Получение (1S,2R,6R,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C18):



[0292] (2R,6R,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил -8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (18A) получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (7F в примере 7) с использованием (2R)-бут-3-ен-2-амин;гидрохлорида вместо (2S)-бут-3-ен-2-амин;гидрохлорида на стадии 3. МС (m/z): 553,30 [M+H]⁺.

[0293] Его разделяли на отдельные диастереомеры (верхняя точка и нижняя точка) посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/гексан. Отбирали нижнюю точку (15 мг, 0,027 ммоль), растворяли в 0,5 мл толуола и 0,5 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После концентрации очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с элюированием ACN/вода (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения (18). МС (m/z): 463,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 5,85 – 5,72 (m, 1H), 5,53 (dt, *J* = 11,6, 1,6 Гц, 1H), 5,27 (d, *J* = 7,9 Гц, 1H), 4,96 (d, *J* = 13,7 Гц, 1H), 4,73 (d, *J* = 13,7 Гц, 1H), 4,62 (d, *J* = 5,7 Гц, 2H), 3,48 – 3,35 (m, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,27 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H), 1,12 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).

Пример 19 и 20. Получение (1R,2S,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C19) и (1S,2S,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C20):



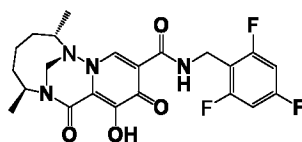
[0294] (2S,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (19A) получали аналогично (1S,2R,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7 в примере 7) с использованием (2R)-пент-4-ен-2-ола вместо (2S)-пент-4-ен-2-ол на стадии 1. МС (m/z): 463,20 [M+H]⁺.

[0295] Его разделяли на отдельные диастереомеры (пик 1 и пик 2) посредством препаративной СЖХ-хроматографии на колонке AZ-H с использованием метанола в качестве сорбента.

[0296] Пик 1. (1R,2S,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (19): МС (m/z): 463,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 11,45 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 5,85 – 5,72 (m, 1H), 5,53 (dt, J = 11,5, 1,6 Гц, 1H), 5,27 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 4,96 (d, J = 13,7 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,48 – 3,35 (m, 1H), 2,29 – 2,15 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,27 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,12 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

[0297] Пик 2. (1S,2S,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (20): МС (m/z): 463,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,69 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 5,59 (dd, J = 18,9, 9,5 Гц, 1H), 4,93 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 4,76 – 4,42 (m, 3H), 4,06 (s, 1H), 3,55 (s, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,07 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 1,81 (d, J = 7,4 Гц, 3H), 1,29 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 21. Получение (1R,2S,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (C21):



C21

[0298] Получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (**C8**) в примере 8 с использованием (1R,2S,6S,Z)-9-(гидрокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (**C19**) вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (7F). МС (m/z): 465,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 6,91 – 6,83 (m, 2H), 4,84 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,77 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,69 – 4,51 (m, 3H), 3,57 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 2H), 1,80 – 1,54 (m, 3H), 1,39 (dd, J = 13,0, 6,2 Гц, 1H), 1,18 (dd, J = 7,0, 2,3 Гц, 6H).

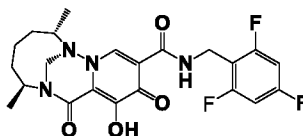
Пример 22. Получение (1S,2R,6R)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C22):



C22

[0299] Получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (**C8**) в примере 8 с использованием (1S,2R,6R,Z)-9-(гидрокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (**C18**) вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F). МС (m/z): 465,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,41 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,84 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,77 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,65 – 4,52 (m, 3H), 3,55 (q, J = 7,0 Гц, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,79 – 1,54 (m, 3H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 1,18 (dd, J = 6,9, 2,5 Гц, 7H).

Пример 23. Получение (1S,2S,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C23)



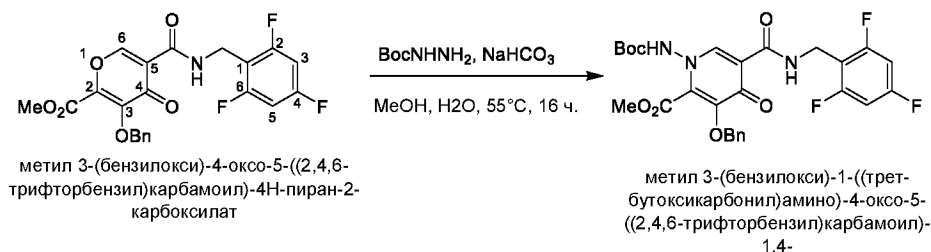
C23

[0300] Соединение 23 получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (**C8**) в примере 8 с использованием (1S,2S,6S,Z)-9-

(гидроксид)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (**C20**) вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (**7F**). МС (m/z): 465,20 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,10 (s, 1H), 10,41 (t, *J* = 5,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 8,6 Гц, 2H), 6,53 (s, 0H), 5,00 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,88 (d, *J* = 14,6 Гц, 1H), 4,60 (dd, *J* = 14,6, 6,0 Гц, 1H), 4,51 (dd, *J* = 14,6, 5,7 Гц, 1H), 3,53 – 3,50 (m, 2H), 2,11 – 1,96 (m, 1H), 1,76 (q, *J* = 12,1 Гц, 1H), 1,70 – 1,61 (m, 2H), 1,53 (d, *J* = 6,9 Гц, 5H), 1,32 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Пример 24. Получение (1S,2R,5S)-8-гидроксид-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C24**)**

Стадия 1: Получение метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата

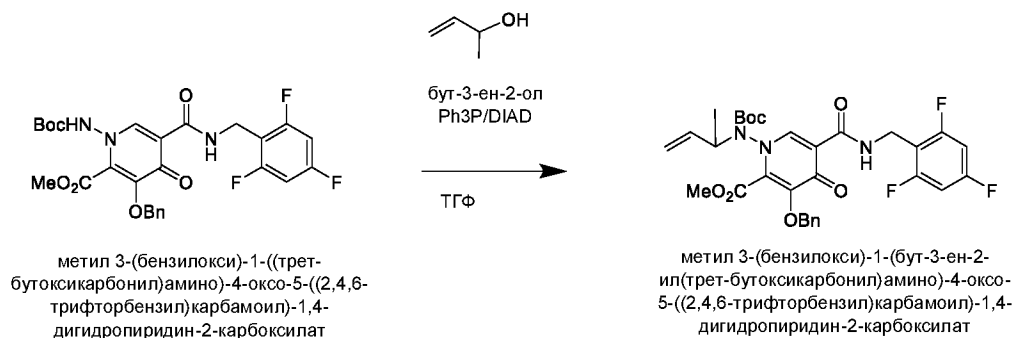


[0301] Метил-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4Н-пиранин-2-карбоксилат (60,0 г, 134 ммоль, 1,00 экв.) смешивали с MeOH (300 мл) и H₂O (60,0 мл). BocNHNH₂ (19,5 г, 147 ммоль, 1,10 экв.) и NaHCO₃ (22,5 г, 268 ммоль, 10,4 мл, 2,00 экв.) добавляли при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 часов. Реакционную смесь помещали в вакуум для удаления большей части MeOH. Полученный остаток разбавляли H₂O (200 мл) и неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (1500 мл). Органический слой промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученную суспензию

очищали посредством хроматографии на силикагеле с петролевым эфиром:

этилацетатом = 5: 1 с получением продукта. МС (m/z): 562,5 [M+H].

Стадия 2: Получение метил 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата

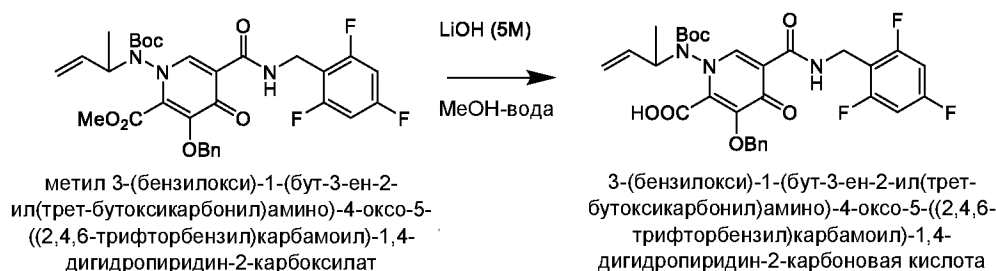


[0302] Метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (5 г, 8,9 ммоль)

растворяли в ТГФ (100 мл) при комн. темп. Раствор охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Последовательно добавляли бут-3-ен-2-ол (963 мг, 13,4 ммоль) и Ph₃P (3,5 г, 13,4 ммоль). Затем по капле добавляли DIAD (2,7 г, 13,4 ммоль) в течение 5 мин.

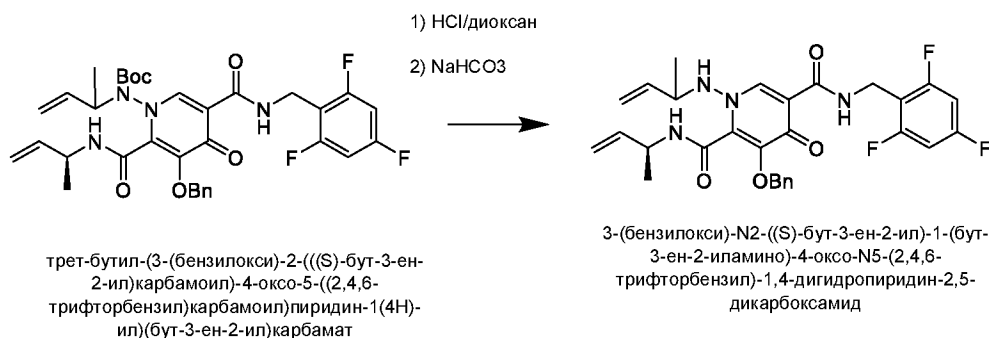
Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. Холодную баню удаляли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем с 0-100% EtOAc/гексаны с получением продукта. МС (m/z): 616,0 [M+H].

Стадия 3: Получение 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты



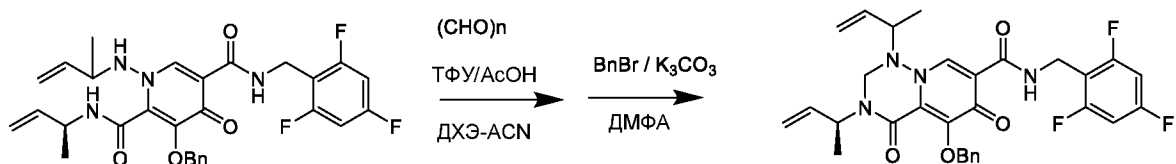
(100 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Конечную органическую фазу концентрировали для удаления растворителей. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью 0-100% EtOAc/гексаны с получением продукта. МС (m/z): 655,0 [M+H].

Стадия 5: Получение 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-иламино)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида



[0305] Трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)-(бут-3-ен-2-ил)карбамат (4,42 г, 6,75 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Добавляли HCl (4 М в диоксане) (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем реакционную смесь концентрировали до сухости. Остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и NaHCO₃ (насыщенный водный раствор, 100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали соевым раствором и сушили над Na₂O₄. Растворитель удаляли с получением продукта. МС (m/z): 555,3 [M+H].

Стадия 6: Получение 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида



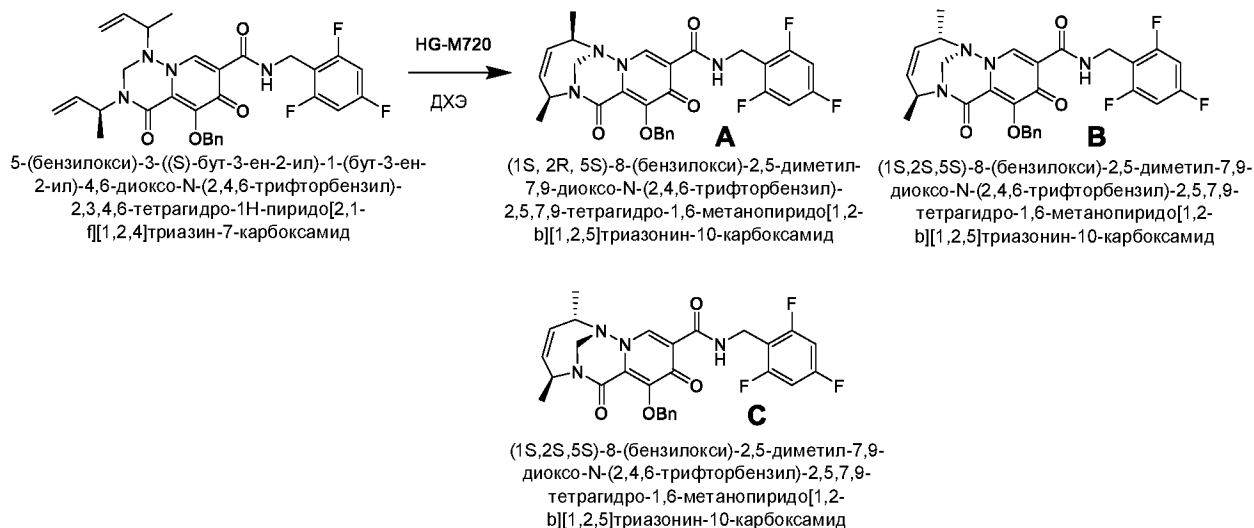
3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-иламино)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида

5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида

[0306] 3-(Бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-иламино)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида (1,845 г, 3,33 ммоль) растворяли в ацетонитриле (18,45 мл) и дихлорэтано (18,45 мл) при комн. темп. Добавляли параформальдегид (200 мг, 6,66 ммоль). Полученную смесь помещали на предварительно нагретую горячую баню при 88 °С. Затем в предварительно нагретую реакционную смесь добавляли AcOH (0,9 мл) и ТФУ (0,9 мл) в течение 5 мин. Затем полученную реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при перемешивании в течение 30 мин. Затем полученную реакционную смесь концентрировали досуха для удаления всех растворителей и кислот. Затем полученный неочищенный материал растворяли в ДМФА (17 мл). Последовательно добавляли K₂CO₃ (2,76 г, 20 ммоль) и бензилбромид (2,56 г, 15 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), а затем обрабатывали NaHCO₃ (насыщенный водный раствор) (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Остаточный неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем 0–100% EtOAc/гексаны с получением продукта. МС (*m/z*): 567,2 [M+H].

Стадия 7. Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (A), (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (b) и (1R,2S,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-

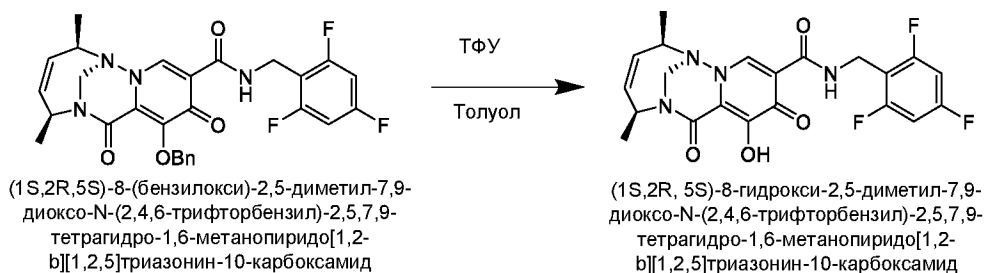
10- карбоксамида (C)



[0307] 5-(Бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (931 мг, 1,64 ммоль) растворяли в дихлорэтаноле (88 мл) при комн. темп. Через реакционный раствор барботировали аргон в течение 5 мин. Затем добавляли катализатор HG-M720 (103,4 мг, 0,164 ммоль) при перемешивании. Продувку аргоном продолжали в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали при перемешивании в атмосфере аргона в течение 48 ч. Затем полученную реакционную смесь концентрировали досуха.

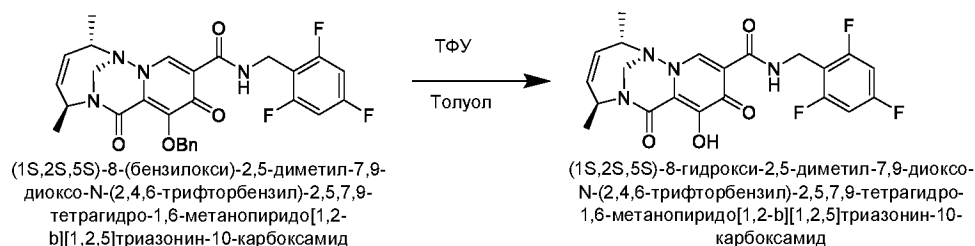
Неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем 0–100% EtOAc/гексаны с получением трех диастереомеров, которые могут быть разделены: (1S, 2R, 5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**A**), 334 мг. МС (*m/z*): 539,2 [M+H] и (1S, 2S, 5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**B**), 96 мг. МС (*m/z*): 539,2 [M+H] и (1R, 2S, 5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**C**), 16 мг, МС (*m/z*): 539,2 [M+H]. Абсолютные конфигурации двух данных соединений еще не определены.

Получение (1*S*,2*R*,5*S*)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C24)



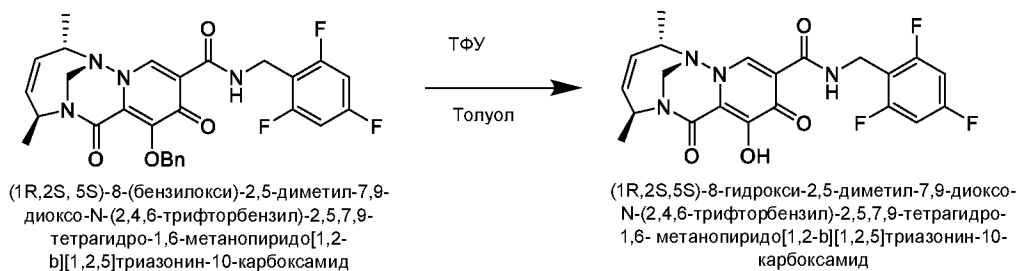
[0308] (1*S*,2*R*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (110 мг, 0,188 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) при комн. темп. ТФУ (1 мл) осторожно добавляли при перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. При лиофилизации получали продукт виде соли моно-ТФУ. 50 мг. МС (*m/z*): 449,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,21 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,65 (dt, J = 11,4, 2,4 Гц, 1H), 5,47 – 5,27 (m, 2H), 5,01 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,62 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,57 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,82 (tp, J = 6,6, 3,3 Гц, 1H), 1,35 (d, J = 2,0 Гц, 3H), 1,33 (d, J = 2,6 Гц, 3H).

Пример 25. Получение (1*S*,2*S*,5*S*)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C25)



[0309] (1*S*,2*S*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (78 мг, 0,145 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) при комн. темп. ТФУ (1 мл) осторожно добавляли при перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. При лиофилизации получали продукт виде соли моно-ТФУ. 34 мг. МС (*m/z*): 449,2 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,28 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,11 – 6,61 (m, 2H), 5,61 (ddd, *J* = 12,3, 3,3, 2,1 Гц, 1H), 5,50 – 5,27 (m, 2H), 4,93 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,72 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,66 – 4,53 (m, 3H), 1,35 (d, *J* = 7,2 Гц, 3H), 1,01 (d, *J* = 7,4 Гц, 3H).

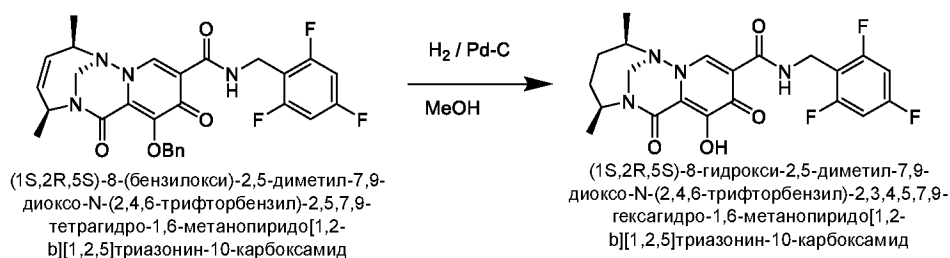
Пример 26. Получение (1*R*,2*S*,5*S*)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C26)



[0310] (1*R*,2*S*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (16 мг, ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) при комн. темп. ТФУ (1 мл) осторожно добавляли при перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали 0-100% EtOAc в гексане с получением продукта в виде нейральной формы. 8 мг. МС (*m/z*): 449,2 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,30 (s, 1H), 8,40 (s, 1H),

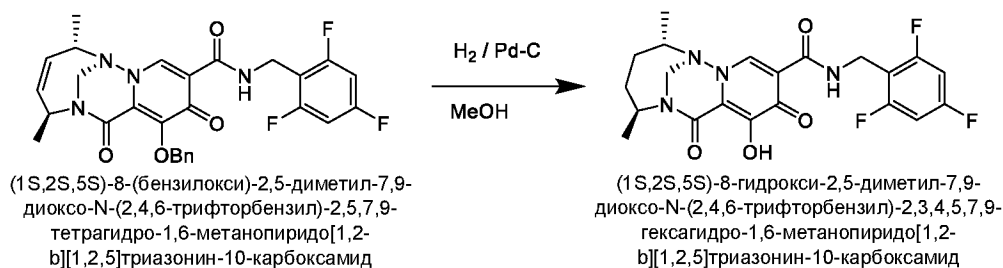
6,97 – 6,77 (m, 2H), 5,80 (ddd, J = 11,7, 2,7, 1,9 Гц, 1H), 5,45 (ddd, J = 11,7, 4,2, 2,4 Гц, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 2H), 4,65 – 4,59 (m, 2H), 4,32 (dtt, J = 7,5, 5,0, 2,5 Гц, 1H), 4,01 (ddq, J = 7,0, 4,8, 2,4 Гц, 1H), 1,79 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 27. Получение (1*S*,2*R*,5*S*)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C27)



[0311] (1*S*,2*R*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (92,8 мг, 0,172 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли Pd-C (10%) (23 мг). Гидрогенолиз отбирали с использованием баллона H₂ при комн. темп. в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. При лиофилизации получали продукт виде соли моно-ТФУ. 34 мг. МС (m/z): 451,3 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,02 – 6,78 (m, 2H), 4,71 – 4,45 (m, 5H), 3,51 (dq, J = 7,2, 3,6 Гц, 1H), 2,02 (ddd, J = 8,2, 6,1, 3,3 Гц, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 1H), 1,55 (dt, J = 8,6, 3,3 Гц, 2H), 1,31 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,27 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 28. Получение (1*S*,2*S*,5*S*)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C28)

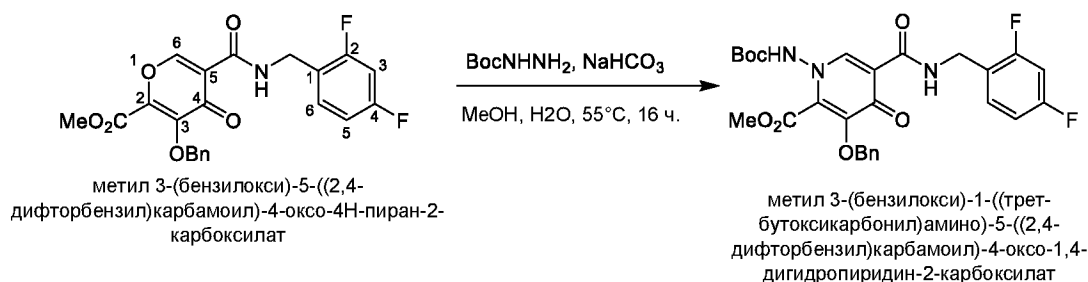


[0312] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиперидо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (18 мг, 0,172 ммоль) растворяли в MeOH (8 мл). Добавляли Pd-C (10%) (10 мг). Гидрогенолиз отбирали с использованием баллона H₂ при комн. темп. в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. При лиофилизации получали продукт виде соли моно-ТФУ. 7 мг.

МС (*m/z*): 451,3 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,36 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,98 – 6,77 (m, 2H), 4,76 – 4,59 (m, 5H), 3,41 (dd, J = 11,6, 6,3 Гц, 1H), 2,20 (dt, J = 14,2, 6,8 Гц, 1H), 1,80 – 1,49 (m, 2H), 1,26 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,30 – 1,17 (m, 1H), 1,08 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

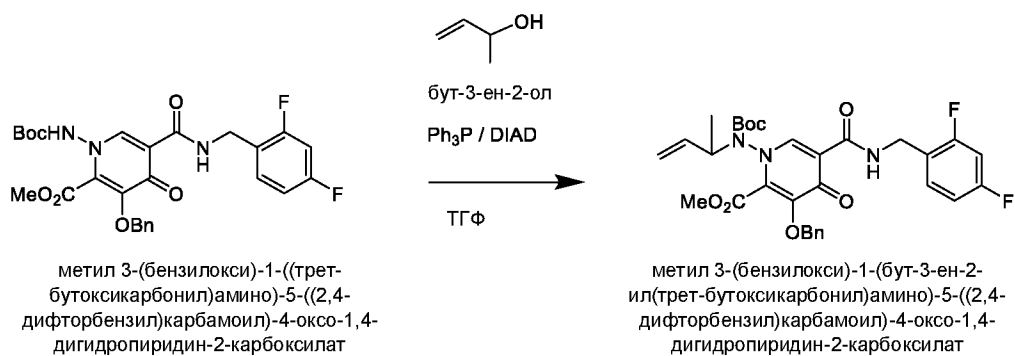
Пример 29. Получение (1S,2R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (C29)

Стадия 1: Получение метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата



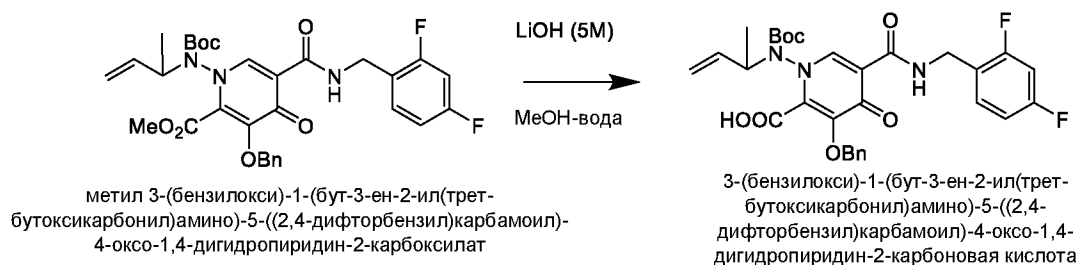
[0313] Метил-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-4Н-пиран-2-карбоксилат (15 г, 34,9 ммоль) смешивали с MeOH (100 мл) и H₂O (30,0 мл). ВосNHNH₂ (5 г, 37,8 ммоль) и NaHCO₃ (5,87 г, 69,9 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 16 часов. Реакционную смесь помещали в вакуум для удаления большей части MeOH. Полученный остаток разбавляли H₂O (200 мл) и неочищенный продукт экстрагировали EtOAc (500 мл). Органический слой промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученную суспензию очищали посредством хроматографии на силикагеле с гексаном: этилацетатом = 5: 1 с получением 18 г продукта в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*): 543,95 [M+H].

Стадия 2: Получение метил 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата



[0314] Метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (10,5 г, 19,3 ммоль) растворяли в ТГФ (200 мл) при комн. темп. Раствор охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. Последовательно добавляли бут-3-ен-2-ол (2,37 г, 32,8 ммоль) и Ph₃P (8,6 г, 32,8 ммоль). Затем по капле добавляли DIAD (6,64 г, 32,8 ммоль) в течение 5 мин. Полученная реакционная смесь представляла собой оранжеватый раствор. Смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 5 мин. Холодную баню удаляли. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем 0–100% EtOAc/гексаны с получением 10 г продукта. МС (*m/z*): 598,04 [M+H].

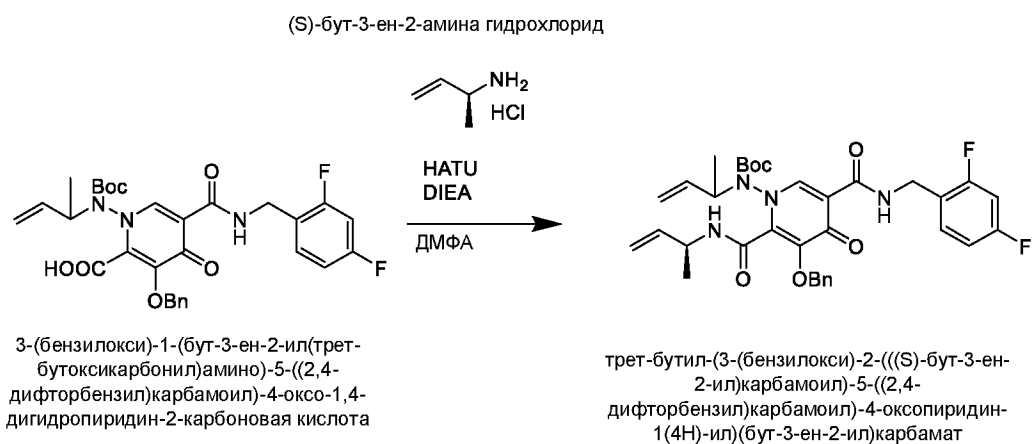
Стадия 3: Получение 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты



[0315] Метил 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (12,5 г, 20,9 ммоль) смешивали с MeOH (200 мл) и водой (100 мл) при комн. темп. Добавляли LiOH (5 М в

воде) (33,5 мл, 167 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 63°C при перемешивании в течение 17 ч. Реакционную смесь осторожно концентрировали для удаления MeOH. Остаток разбавляли и промывали некоторым количеством воды и подкисляли 1 н. HCl до pH = 3. Образовывалось твердое вещество. Для экстракции добавляли EtOAc (200 мл). Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (100 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором. Его сушили над Na₂O₄, фильтровали и концентрировали с получением кислотного продукта 9 г. МС (*m/z*): 584,30 [M+H].

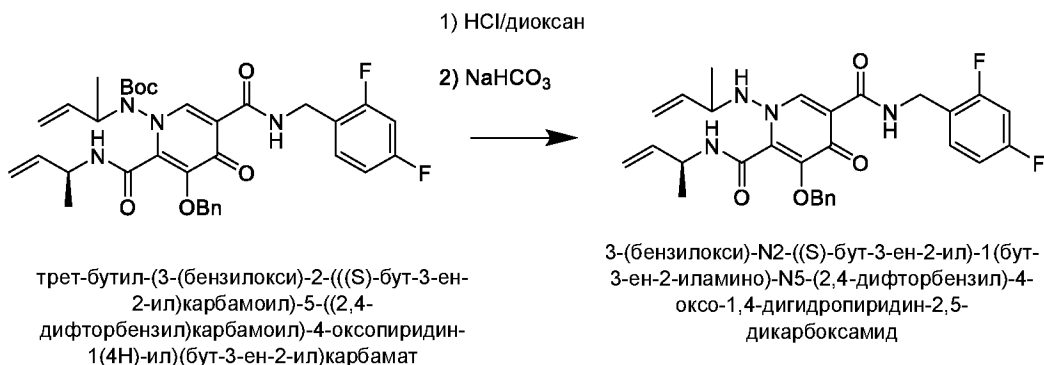
Стадия 4. Получение трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)(бут-3-ен-2-ил)карбамата



[0316] 3-(Бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту (5 г, 8,56 ммоль) растворяли в ДМФА (40 мл) при комн. темп. DIEA (5,52 г, 42,8 ммоль) и реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Затем в одной порцией добавляли HATU (6,52 г, 17,14 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры при перемешивании в течение 1 ч. Затем добавляли (S)-бут-3-ен-2-амин гидрохлорид (2,3 г, 21,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (200 мл), а затем обрабатывали NaHCO₃ (насыщенный водный раствор, 100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Конечную

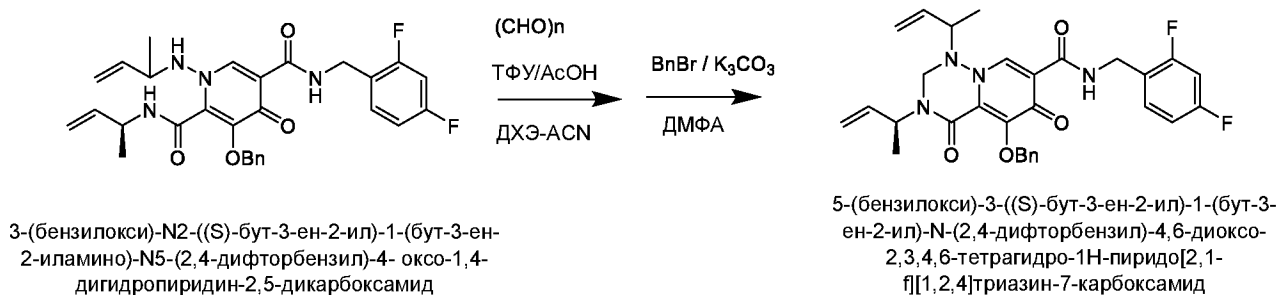
органическую фазу концентрировали для удаления растворителей. Остаток был достаточно чистым для следующей стадии. 4 г. МС (m/z): 637,03 [M+H].

Стадия 5: Получение 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-иламино)-4-оксо-N5-(2,4-дифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида



[0317] Трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)(бут-3-ен-2-ил)карбамат (4 г, 6,29 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Добавляли HCl (4 М в диоксане) (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Затем реакционную смесь концентрировали до сухости. Остаток разделяли между EtOAc (100 мл) и NaHCO₃ (насыщенный водный раствор, 100 мл). Органическую фазу отделяли, промывали солевым раствором и сушили над Na₂O₄. Растворитель удаляли с получением продукта 3 г. МС (m/z): 537,17 [M+H].

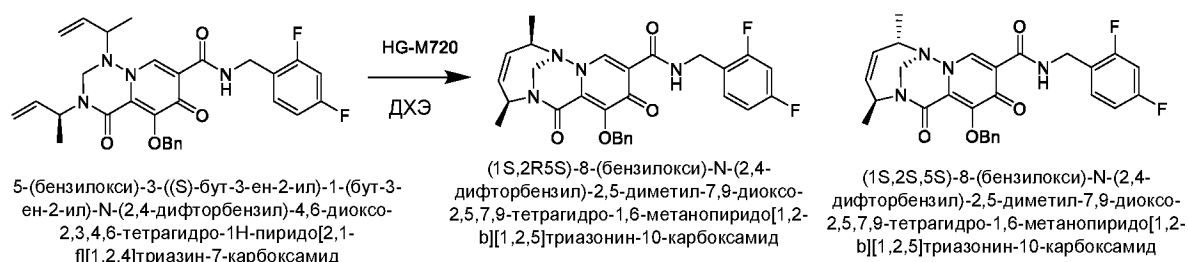
Стадия 6: Получение 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4-дифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида



[0318] 3-(Бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-иламино)-4-оксо-N5-(2,4-дифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида (2,52 г, 4,7 ммоль) растворяли в

ацетонитриле (25 мл) и дихлорэтано (25 мл) при комн. темп. Добавляли параформальдегид (278 мг, 9,25 ммоль). Полученную суспензию помещали на предварительно нагретую горячую баню при 88°C. Затем в предварительно нагретую реакционную смесь добавляли АсОН (1,15 мл) и ТФУ (1,15 мл) в течение 5 мин. Затем полученную реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при перемешивании в течение 30 мин. Затем полученную реакционную смесь концентрировали досуха для удаления всех растворителей и кислот. Затем полученный неочищенный материал растворяли в ДМФА (17 мл). Последовательно добавляли K₂CO₃ (10 г, 72,4 ммоль) и бензилбромид (6,63 г, 38,8 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), а затем обрабатывали NaHCO₃ (насыщенный водный раствор) (100 мл) и водой (100 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Растворитель удаляли в вакууме. Остаточный неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем 0–100% EtOAc/Hex с получением 1 г продукта. МС (*m/z*): 549,2 [M+H].

Стадия 7. Получение (1*S*,2*R*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида и (1*S*,2*S*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида



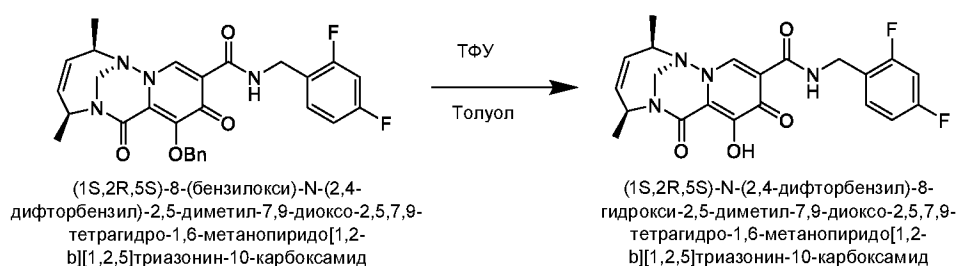
[0319] 5-(Бензилокси)-3-((*S*)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4-дифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1Н-пиридо[2,1-*f*][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (753 мг, 1,37 ммоль) растворяли в дихлорэтано (83 мл) при комн. темп. Через реакционный раствор барботировали аргон в течение 5 мин. Затем добавляли катализатор HG-M720

(146,4 мг, 0,233 ммоль) при перемешивании. Продувку аргоном продолжали в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали при перемешивании в атмосфере аргона в течение 48 ч. Затем полученную реакционную смесь концентрировали досуха.

Неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем 0–100% EtOAc/гексаны с получением двух продуктов в виде отдельных диастереомеров: (1*S*,2*R*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4-дифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида, 230 мг. МС (*m/z*): 521,2 [M+H] и (1*S*,2*S*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4-дифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (В), 15 мг. МС (*m/z*): 521,2 [M+H].

Абсолютные конфигурации двух данных соединений еще не определены.

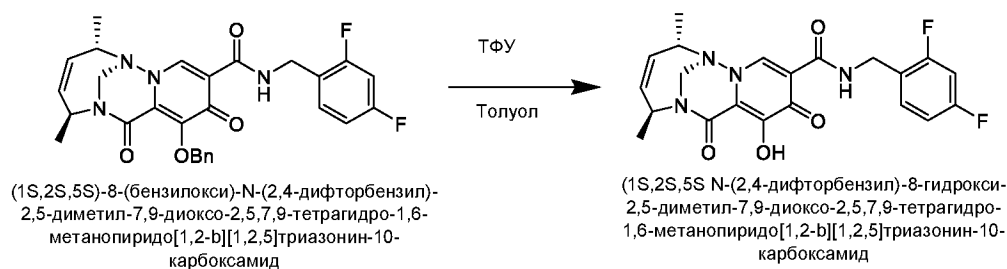
Стадия 8: Получение (1*S*,2*R*,5*S*)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4-дифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида



[0320] (1*S*,2*R*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (230 мг, 0,188 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) при комн. темп. ТФУ (1 мл) осторожно добавляли при перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. При лиофилизации получали продукт в виде соли моно-ТФУ. 150 мг. МС (*m/z*): 431,2 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,21 (s,

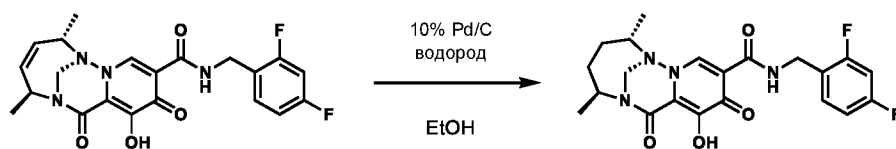
1H), 8,39 (s, 1H), 7,44 (td, J = 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,21 – 6,84 (m, 2H), 5,66 (dt, J = 11,4, 2,4 Гц, 1H), 5,46 – 5,32 (m, 2H), 5,02 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,67 – 4,50 (m, 3H), 3,84 (qq, J = 6,6, 3,0 Гц, 1H), 1,35 (dd, J = 7,1, 4,1 Гц, 6H).

Пример 30. Получение (1*S*,2*S*,5*S*)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C30)



[0321] (1*S*,2*S*,5*S*)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (15 мг, 0,0288 ммоль) растворяли в толуоле (1 мл) при комн. темп. ТФУ (1 мл) осторожно добавляли при перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. При лиофилизации получали продукт виде соли моно-ТФУ. 5 мг. МС (*m/z*): 431,2 [M+H]. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,27 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,44 (td, J = 8,8, 6,5 Гц, 1H), 6,97 (dddd, J = 10,7, 5,2, 4,3, 2,5 Гц, 2H), 5,62 (ddd, J = 12,2, 3,3, 2,1 Гц, 1H), 5,46 – 5,31 (m, 2H), 4,94 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,61 (d, J = 6,1 Гц, 3H), 1,36 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 1,03 (d, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 31. Получение (1*S*,2*S*,5*S*)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C31):

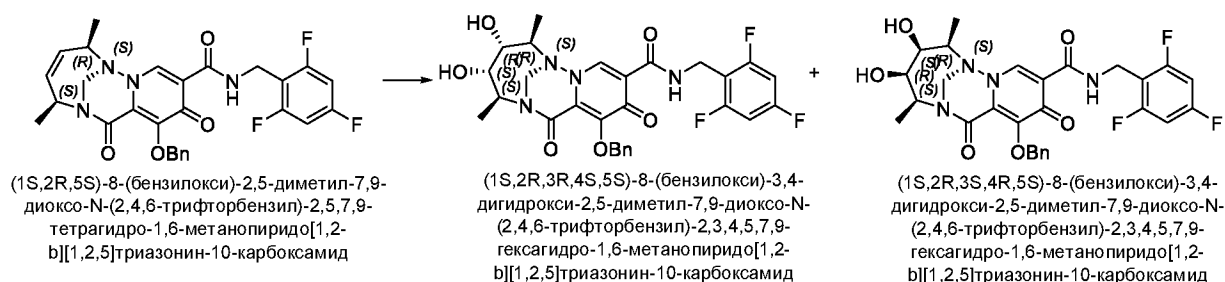


[0322] Раствор (1S,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (пример 30, 0,291 ммоль, 125 мг) в EtOH (9 мл) вакуумировали и снова заполняли аргоном (5х циклов), затем обрабатывали 10% Pd/C (25 мг) и дополнительно вакуумировали и снова заполняли аргоном (5х циклов) с последующим добавлением водорода (5х циклов).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение ночи, затем фильтровали через целит, промывали EtOH и концентрировали.

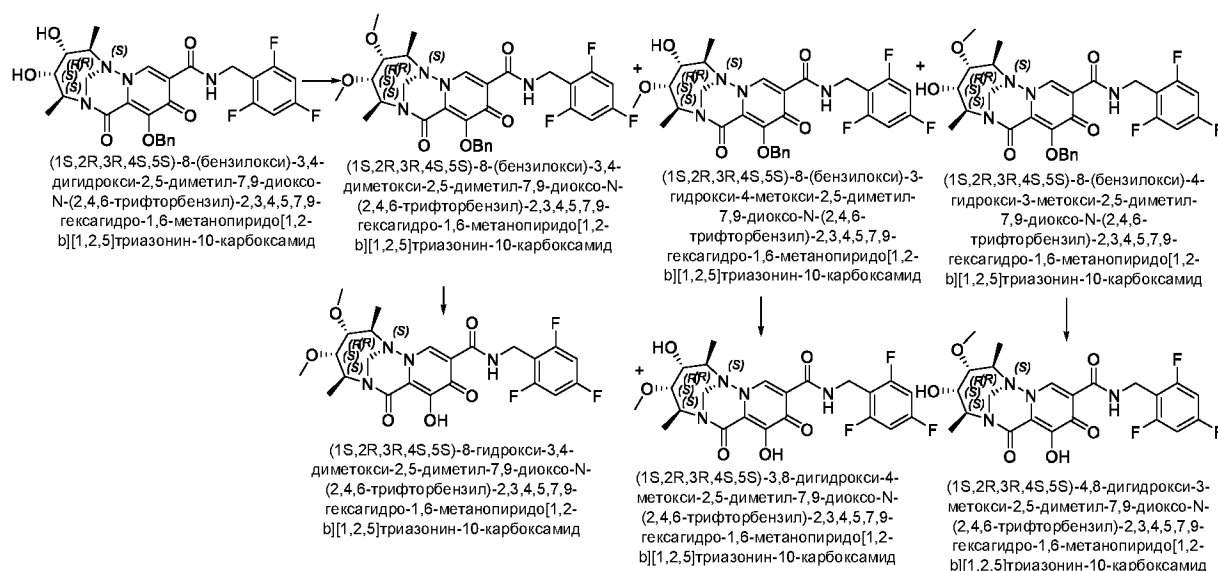
Полученный остаток снова растворяли в EtOH (22 мл) и обрабатывали 10% Pd/C (50 мг) и водородом. Через 4 часа реакцию смесь фильтровали через целит, промывали EtOH, а затем концентрировали посредством препаративной ВЭЖХ (10–100% MeCN в воде с 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде соли трифторуксусной кислоты (62 мг, выход 39%). МС (m/z) 433,25 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,43 (s, 1H), 7,43 (td, $J = 8,5, 6,4$ Гц, 1H), 7,02 – 6,88 (m, 2H), 4,85 – 4,76 (m, 2H), 4,69 (dt, $J = 10,6, 6,7$ Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 2,22 (dt, $J = 14,2, 6,8$ Гц, 1H), 1,75 (dt, $J = 15,0, 11,3$ Гц, 1H), 1,66 (dd, $J = 15,7, 6,9$ Гц, 1H), 1,30 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H), 1,36 – 1,20 (m, 1H), 1,11 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 32. Получение (1S,2R,3R,4S,5S)-8-гидрокси-3,4-диметокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида: (C32)



Получение (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-3,4-дигидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0323] В колбе объемом 50 мл (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (пример 24, стадия 7, **A**) (140 мг, 0,26 ммоль) растворяли в смеси ацетона (8 мл) и воды (1 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. 4-Метилморфолин N-оксид (50% в воде, 0,1 мл, 2 экв.) медленно добавляли к указанному выше реакционному раствору. Затем добавляли 2,5% тетроксид осмия (0,01 мл, 4% экв.). Смесь перемешивали при 0°C и нагревали до комн. темп. в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили посредством добавления водного раствора 10% сульфита натрия. Реакционную смесь экстрагировали с использованием (1:1) EtOAc:n-BnOH. Органический слой концентрировали и очищали с использованием колонки с силикагелем (элюирование 0–10% MeOH/ДХМ) с получением (1S,2R,3S,4R,5S)-8-(бензилокси)-3,4-дигидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (неполярный, второстепенный продукт) и (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-3,4-дигидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (полярный, основной продукт). МС (m/z) 573,3 $[M+H]^+$.

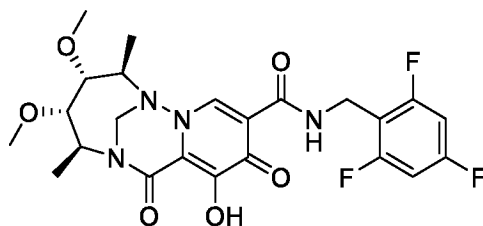


Получение (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-3,4-диметокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида, (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-3-гидрокси-4-метокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида и (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-4-гидрокси-3-метокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0324] В колбе объемом 50 мл (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-3,4-дигидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (77 мг, 0.134 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. В реакционный раствор добавляли гидрид натрия (60%, 11 мг, 2,2 экв.). Через 10 минут добавляли метилйодид (разбавленный ДХМ в 100 раз, 1 мл, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. ЖХ-МС показала продукт бис-Ме и два продукта моно-Ме и некоторое исходное вещество. Реакцию гасили посредством добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-3,4-диметокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-

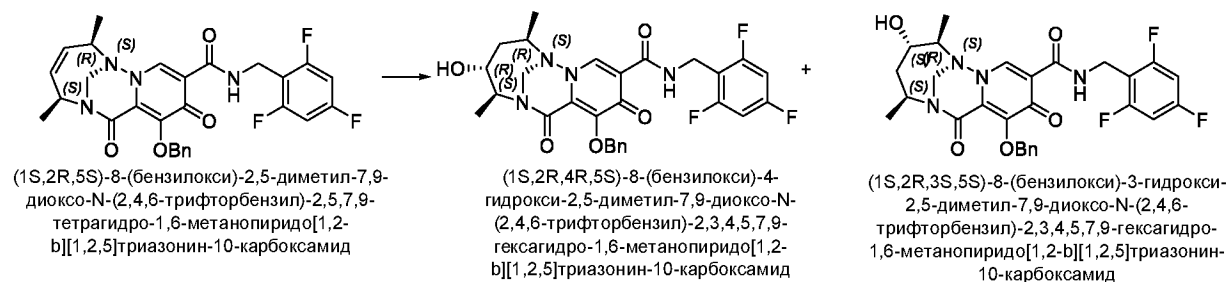
трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (МС) (m/z) 601,3 $[M+H]^+$) и (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-3-гидрокси-4-метокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (полярный, основной моно-Ме, МС (m/z) 587,3 $[M+H]^+$) и (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-4-гидрокси-3-метокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (неполярный, минорный Мо-Ме продукт МС (m/z) 587,3 $[M+H]^+$)

Получение (1S,2R,3R,4S,5S)-8-гидрокси-3,4-диметокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C32):



[0325] (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-3,4-диметокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (15 мг) растворяли в толуоле (0,5 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ), с получением 7,2 мг указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 511,3 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,99 – 6,80 (m, 2H), 4,70 – 4,59 (m, 2H), 4,52 (t, $J = 14,8$ Гц, 2H), 4,26 – 4,12 (m, 1H), 3,81 (d, $J = 7,6$ Гц, 1H), 3,61 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 3,47 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,48 – 1,25 (m, 6H).

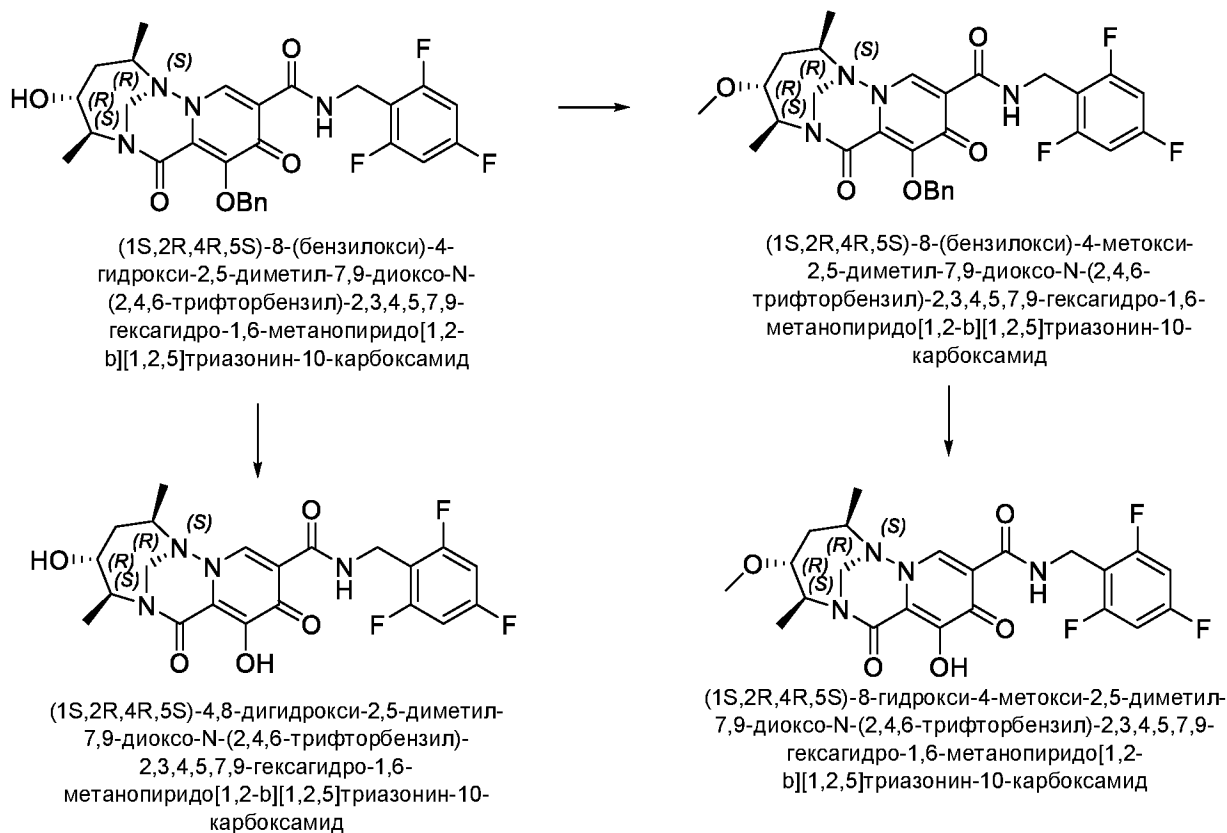
Пример 33: Получение (1S,2R,4R,5S)-8-гидрокси-4-диметокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (С33):



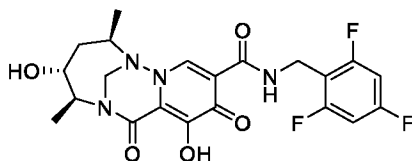
Получение (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида и (1S,2R,3S,5S)-8-(бензилокси)-3-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0326] В колбу на 100 мл помещают (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (пример 24, стадия 7, **A**) (384 мг, 0,71 ммоль) растворяли в изопропанол (15 мл) и продували аргоном. Фенилсилан (2 экв.) и катализатор Шенви (трис[(Z)-1-трет-бутил-4,4-диметил-3-оксо-пент-1-энокси]марганец) (3%) добавляли в указанный выше реакционный раствор. Применяли кислородный баллон. Смесь перемешивали при комн. темп. в течение одного дня. ЖХ-МС показывает продукты и оставшийся исходный материал. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора 10% тиосульфата натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (элюирование 0–10% MeOH/ДХМ) с получением (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (полярный продукт, МС (m/z) 573,3 $[M+H]^+$, ЯМР НМВС, COSY, NOE-исследования подтвердили структуру) и (1S,2R,3S,5S)-8-(бензилокси)-3-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-

трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (неполярный, МС (m/z) МС (m/z) 573,3 [M+H]⁺).



Получение (1S,2R,4R,5S)-4,8-дигидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:



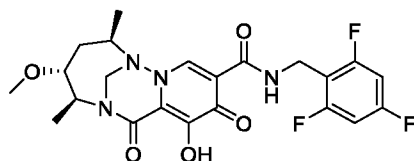
[0327] (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (4 мг) растворяли в толуоле (0,2 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ), с получением

указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 467,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,35 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,87 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,71 – 4,43 (m, 4H), 4,36 (p, $J = 6,8$ Гц, 1H), 3,88 (dd, $J = 9,2, 6,0$ Гц, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,87 – 1,69 (m, 1H), 1,51 – 1,19 (m, 7H).

Получение (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-метокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

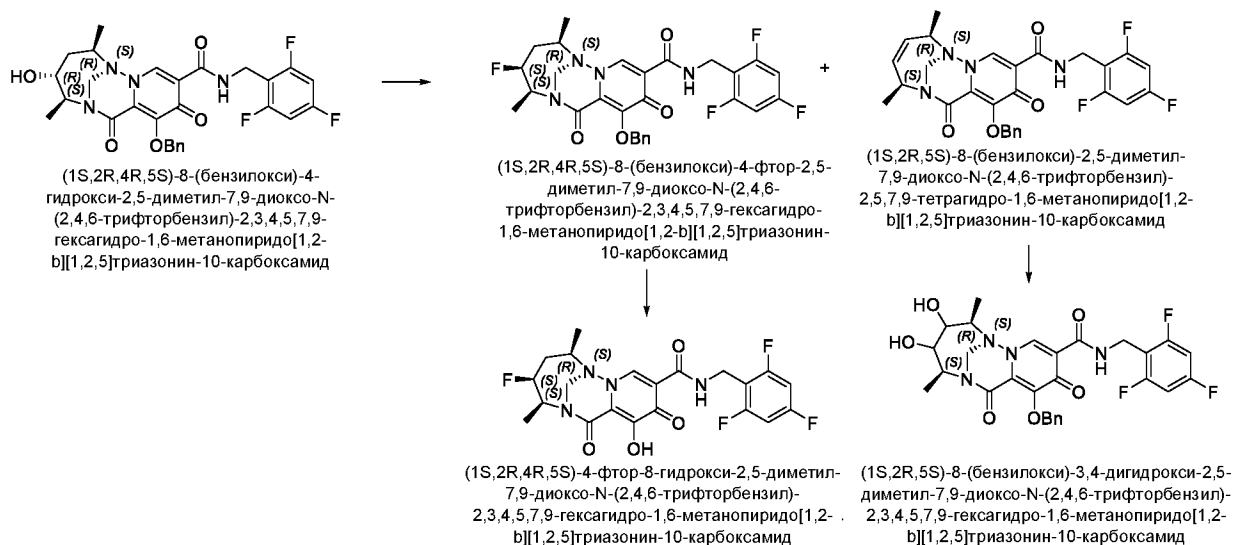
[0328] В колбе объемом 50 мл (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (10 мг, 0,018 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. В реакционный раствор добавляли гидрид натрия (60%, 1,4 мг, 2 экв.). Через 10 минут добавляли метилиодид (100-кратно разбавленный ДХМ, 0,11 мл, 1 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. ЖХ-МС показала продукт бис-Ме, основным продуктом является моно-Ме. Реакцию гасили посредством добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 571,3 $[M+H]^+$.

Получение (1S,2R,4R,5S)-8-гидрокси-4-диметокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C33):



[0329] (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (4 мг) растворяли в толуоле (0,2 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ), с получением 1,6 мг указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 481,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,33 (s, 1H), 8,42 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 6,87 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,76 – 4,46 (m, 4H), 3,45 (dd, $J = 9,0, 5,4$ Гц, 2H), 3,30 (s, 3H), 1,90 – 1,74 (m, 2H), 1,55 – 1,21 (m, 7H).

Пример 34: Получение (1S,2R,4S,5S)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (С34):

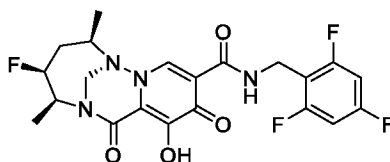


Получение (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0330] В колбе объемом 50 мл (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-дигидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (28 мг, 0,05 ммоль) растворяли в

ДХМ (1,5 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. Бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (50% в толуоле, 2,7 М, 0,037 мл, 2 экв.) добавляли в указанный выше реакционный раствор. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. ЖХ-МС показала продукт флуоринирования и продукт удаления. Реакцию гасили посредством добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали, проверяли очистку на колонке с нормальной фазой силикагеля и препаративной ВЭЖХ без разделения. Смесь растворяли в смеси ацетона (4 мл) и воды (0,5 мл), охлаждали до 0°C на ледяной бане. 4-Метилморфолин N-оксид (50% в воде, 0,017 мл, 1,5 экв.) медленно добавляли к указанному выше реакционному раствору. Затем добавляли 2,5% тетроксид осмия (0,023 мл, 4% экв.). Смесь перемешивали при 0°C и нагревали до комн. темп. в течение 2 дней. Реакционную смесь гасили посредством добавления водного раствора 10% сульфита натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ), собирали неполярный продукт с получением (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (неполярный). МС (*m/z*) 559,3 [M+H]⁺.

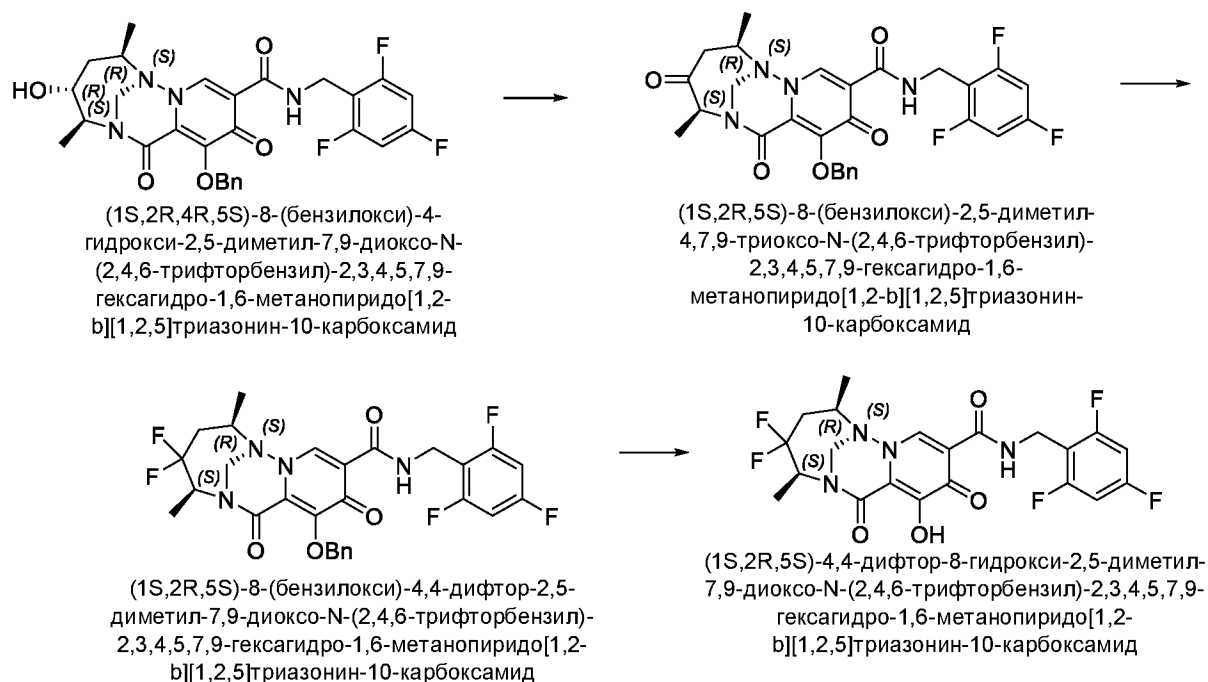
Получение (1S,2R,4S,5S)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (C34):



[0331] (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-

карбоксиамида (8 мг) растворяли в толуоле (0,2 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ), с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 469,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,26 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,01 – 6,75 (m, 2H), 5,11 – 4,92 (m, 1H), 4,91 – 4,81 (m, 2H), 4,66 – 4,59 (m, 2H), 3,49 – 3,34 (m, 1H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 1H), 1,51, 1,30 (m, 1H), 1,45 (dd, $J = 7,1, 2,0$ Гц, 3H), 1,35 (dd, $J = 7,2, 2,9$ Гц, 3H).

Пример 35: Получение (1S,2R,5S)-4,4-дифтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксиамида: (C35)



Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-4,7,9-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксиамида:

[0332] В колбе объемом 50 мл (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (127 мг, 0,228 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. В указанный выше реакционный раствор добавляли периодинан Десс-Мартина (194 мг, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C и нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора 10% тиосульфата натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали, очищали с использованием колонки с силикагелем (элюирование 0–10% MeOH/ДХМ) с получением (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-4,7,9-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (93 мг). МС (*m/z*) 555,3 [M+H]⁺.

Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-4,4-дифтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

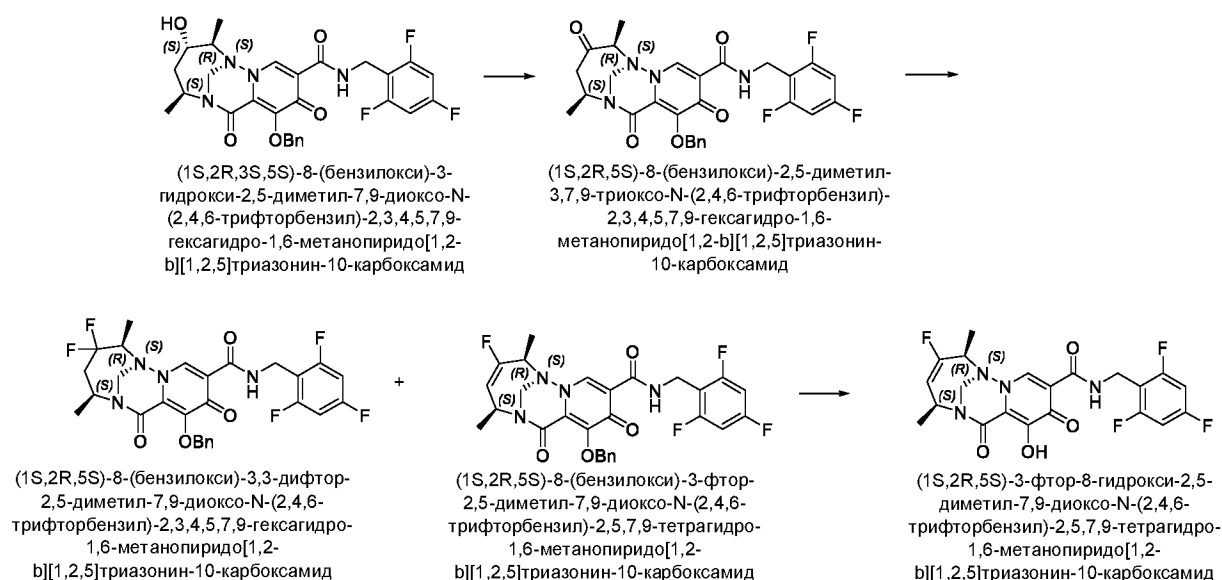
[0333] В колбе объемом 50 мл (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-4,7,9-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (110 мг, 0,2 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. Бис(2-метоксиэтил) аминосеры трифторид (50% в толуоле, 2,7 М, 0,147 мл, 2 экв.) добавляли в указанный выше реакционный раствор. Смесь перемешивали при 0°C и нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили посредством добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и очищали с помощью колонки с силикагелем (элюирование 0–10% MeOH/ДХМ) с получением (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-4,4-дифтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-

2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 577,2 $[M+H]^+$.

Получение (1S,2R,5S)-4,4-дифтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C35):

[0334] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-4,4-дифтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (25 мг) растворяли в толуоле (0,5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ), с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 487,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,47 (s, 1H), 10,29 (t, $J = 5,8$ Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,31 – 7,16 (m, 2H), 5,76 (s, 1H), 5,07 (d, $J = 15,2$ Гц, 1H), 4,91 (dq, $J = 15,0, 7,2$ Гц, 1H), 4,76 (d, $J = 15,2$ Гц, 1H), 4,57 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 3,21 (t, $J = 8,3$ Гц, 1H), 2,83 (ddd, $J = 32,9, 16,3, 10,1$ Гц, 2H), 1,33 (dd, $J = 7,0, 3,1$ Гц, 6H).

Пример 36: Получение (1S,2R,5S)-3-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида: (C36)



Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-3,7,9-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0335] В колбе объемом 25 мл (1S,2R,3S,5S)-8-(бензилокси)-3-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (16 мг, 0,028 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. В указанный выше реакционный раствор добавляли периодинан Десс-Мартина (11 мг, 2 экв.). Смесь перемешивали при 0°C и нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением водного раствора 10% тиосульфата натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали, очищали с использованием колонки с силикагелем (элюирование 0–10% MeOH/ДХМ) с получением (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-3,7,9-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 555,3 $[M+H]^+$.

Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-3-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида:

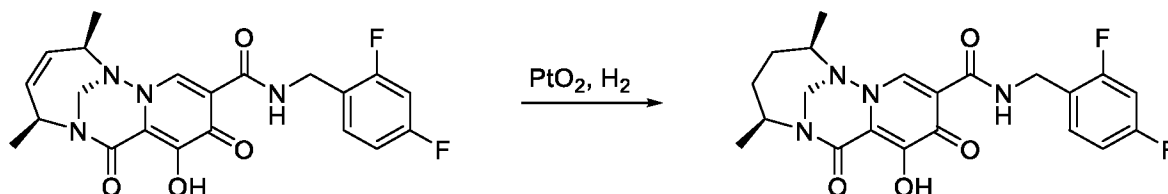
[0336] В колбе объемом 50 мл (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-3,7,9-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (12 мг, 0,2 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), затем охлаждали до 0°C на ледяной бане. Бис(2-метоксиэтил) аминосеры трифторид (50% в толуоле, 2,7 М, 0,018 мл, 2 экв.) добавляли в указанный выше реакционный раствор. Смесь перемешивали при 0°C и нагревали до комнатной температуры в течение 3 часов. ЖХ-МС показала продукт элиминации и продукт ди-F. Реакцию гасили посредством добавления водного насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-3-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 557,3 $[M+H]^+$.

Получение (1S,2R,5S)-3-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида (C36):

[0337] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-3-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (6 мг) растворяли в толуоле (0,2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ), с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 467,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,20 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,87 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,70 – 5,48 (m, 1H),

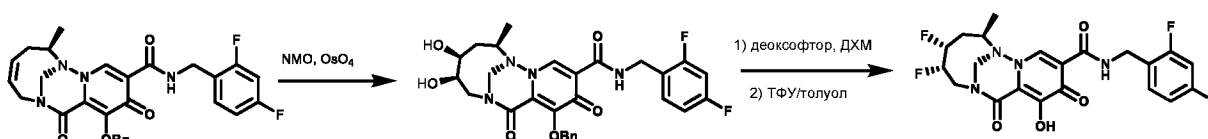
5,32 – 5,17 (m, 1H), 5,00 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 4,78 – 4,57 (m, 3H), 4,22 – 4,08 (m, 1H), 1,52 (dd, J = 6,9, 3,0 Гц, 3H), 1,37 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 37: Получение (1S,2R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (С37):



[0338] К раствору (1S,2R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (10,2 мг, 0,023 ммоль) в EtOH (5 мл) добавляли PtO₂ (2 мг, 0,009 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллона H₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством ВЭЖХ с обращенной фазой, элюируя 5–100% ацетонитрила в воде с получением необходимого продукта. МС (m/z): 433,11 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 1H), 6,97 (q, J = 10,0, 9,5 Гц, 2H), 4,78 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 4,65 (s, 4H), 3,57 (s, 1H), 2,05 (dd, J = 15,0, 7,6 Гц, 1H), 1,82 (dd, J = 15,1, 9,4 Гц, 1H), 1,62 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,33 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Пример 38: Получение (1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4,5-дифтор-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (С38):



Стадия 1: Синтез (1S,2R,4S,5R)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,5-дигидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (15A):

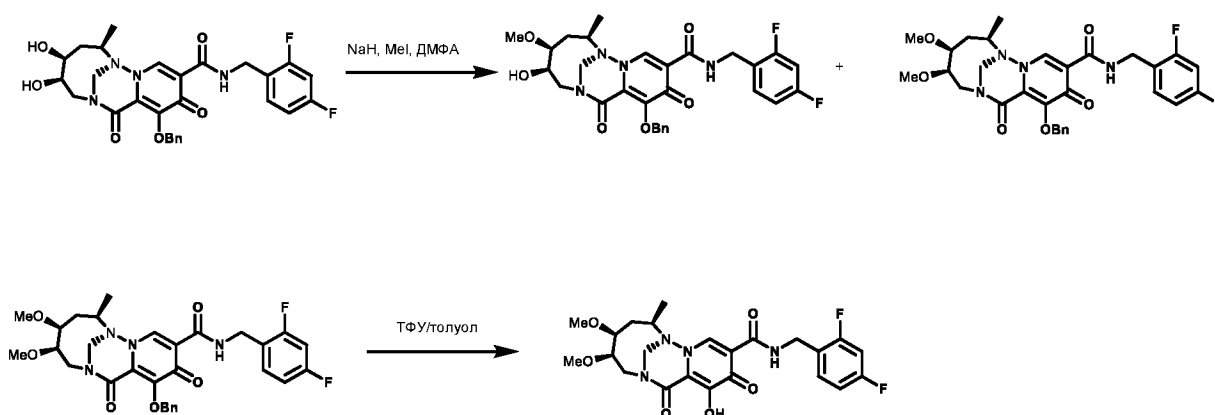
[0339] (1S,2R,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (11A, 190 мг, 0,36 ммоль) в 3 мл ацетона и 0,45 мл воды охлаждали до 0°C. К нему добавляли 4-метилморфолина н-оксид (50% в воде, 0,076 мл, 0,36 ммоль) и тетроксид осмия (2,5% в трет-BuOH, 0,15 мл, 0,0014 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Добавляли 10% водный раствор сульфита натрия (3 мл) для реакции и перемешивали в течение 15 минут. Трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали досуха. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя метанолом в дихлорметане, с получением указанного в заголовке продукта. Оба гидроксистереоцентра были назначены произвольно. МС (m/z) 555,300 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез (1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4,5-дигидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C38):

[0340] (1S,2R,4S,5R)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,5-дигидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (10 мг, 0,018 ммоль) в дихлорметане (2 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона. К нему добавляли дезоксо-флурол (50% в толуоле, 0,02 мл, 0,054 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение трех часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, охлаждали на бане лед/вода и гасили добавлением по капле водного раствора бикарбоната натрия. Полученную смесь перемешивали в течение 20 минут, добавляли более насыщенный водный раствор бикарбоната натрия до прекращения выделения пузырьков газа. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью ОФ-ВЭЖХ с элюированием ацетонитрилом/водой (с 0,1% ТФУ) с получением

(1S,2R,4R,5S)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,5-дифтор-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида, который растворяли в 0,5 мл толуола и 0,5 мл ТФУ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством ОФ-ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% ТФУ), с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 469,200 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,32 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,43 (q, $J = 9,1, 8,4$ Гц, 1H), 7,00 – 6,95 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,69 (s, 0H), 4,60 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,37 (dq, $J = 8,5, 4,4$ Гц, 1H), 4,19 (dd, $J = 14,2, 7,9$ Гц, 1H), 3,45 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 3,39 – 3,31 (m, 1H), 2,29 – 2,06 (m, 2H), 1,20 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Пример 39: Получение (1S,2R,4S,5R)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-4,5-диметокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (С39):



Стадия 1: Синтез (1S,2R,4S,5R)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-4-метокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида и (1S,2R,4S,5R)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,5-диметокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида:

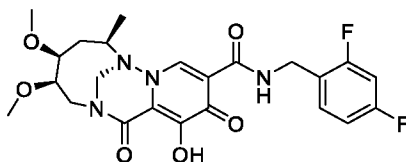
[0341] (1S,2R,4S,5R)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,5-дигидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (40 мг, 0,072 ммоль) растворяли в 2 мл сухого ДМФА и охлаждали до 0°C с

использованием ледяной бани. Добавляли гидрид натрия (3,8 мг 60% масс. в масле, 0,094 ммоль) и смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. К нему добавляли йодметан (0,0056 мл, 0,09 ммоль), смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и три раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали 5% водным раствором хлорида лития и соевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением указанных в заголовке продуктов.

[0342] (1S,2R,4S,5R)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-4-метокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид: (m/z): 569,300 [M+H]⁺.

[0343] (1S,2R,4S,5R)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,5-диметокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид: (m/z): 583,300 [M+H]⁺.

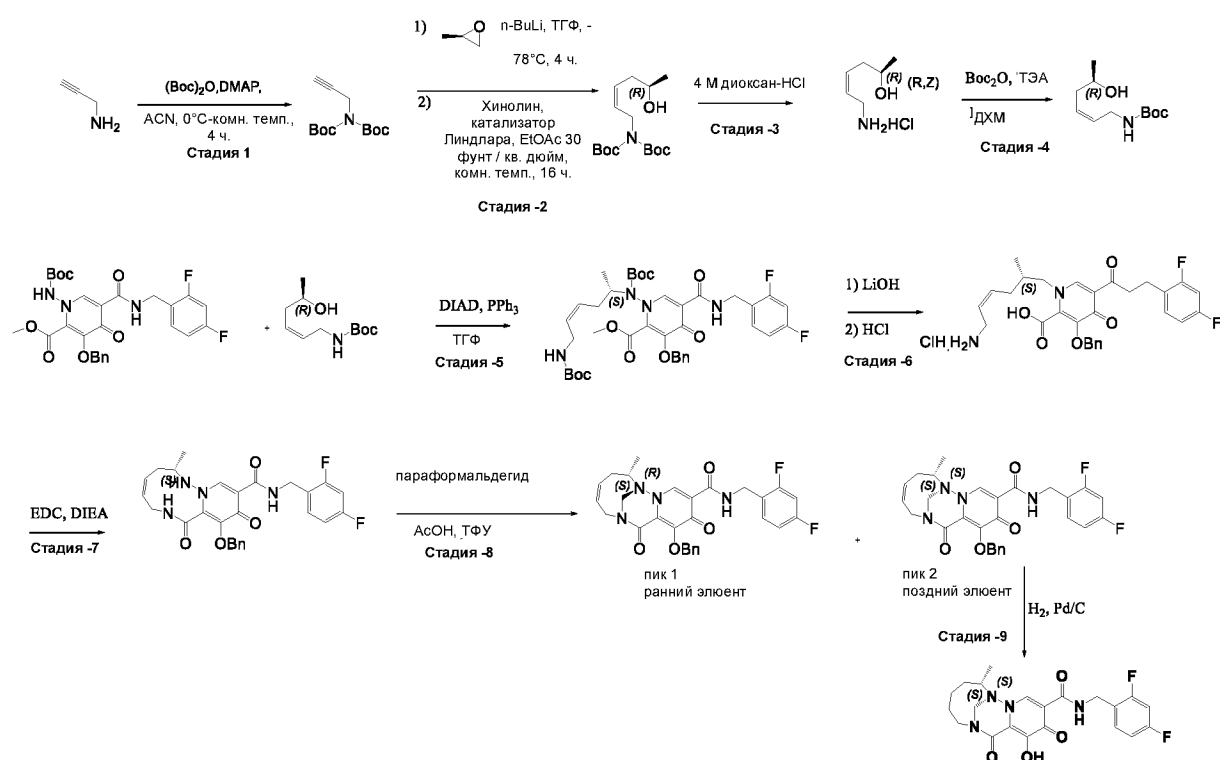
Стадия 2: Синтез (1S,2R,4S,5R)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-4,5-диметокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C39):



[0344] (1S,2R,4S,5R)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,5-диметокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид (10 мг, 0,017 ммоль) растворяли в 0,5 мл толуола и 0,5 мл ТФУ и перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут. Растворитель удаляли при

пониженном давлении и остаток очищали посредством ОФ-ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% ТФУ), с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 493,200 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,37 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 6,97 (ddt, $J = 14,4, 8,4, 3,0$ Гц, 2H), 4,81 (d, $J = 15,0$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J = 6,2$ Гц, 3H), 3,79 (dd, $J = 7,0, 3,6$ Гц, 2H), 3,46 – 3,37 (m, 0H), 3,41 (s, 3H), 3,33 (s, 3H), 3,32 (d, $J = 13,2$ Гц, 1H), 3,19 (d, $J = 33,1$ Гц, 1H), 3,20-3,08 (m, 1H), 2,18 (s, 1H), 1,94 (d, $J = 2,5$ Гц, 0H), 1,89 – 1,74 (m, 0H), 1,18 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Пример 40: Получение (1S,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C40):



Стадия 1: Синтез трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(проп-2-ин-1-ил)карбамата:

[0345] К перемешиваемому раствору проп-2-ин-1-амина (100 г, 181,65 ммоль) в ацетонитриле (2 л) добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (991 г, 4541 ммоль), затем по частям добавляли DMAP (221,9 г, 181,65 ммоль) при комнатной температуре, затем перемешивали в течение 4 ч. при комнатной температуре. После завершения реакции

реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2O_4 и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением указанного в заголовке продукта в виде бесцветной жидкости. МС (m/z): 256,31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(R,Z)-(трет-бутоксикарбонил)(5-гидроксигекс-2-ен-1-ил)карбамата:

[0346] К перемешиваемому раствору трет-бутил(трет-бутоксикарбонил)(проп-2-ин-1-ил)карбамата (100 г, 390,6 ммоль) в ТГФ (1 л) по капле добавляли $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексане, 244,14 мл, 390,6 ммоль) при -78°C в течение 30 минут. К нему добавляли BF_3 (119,7 г, 390,6 ммоль), затем по капле добавляли раствор (R)-2-метилоксирана (21,51 г, 390,6 ммоль) в ТГФ (0,5 л). Реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 4 часов. После завершения реакцию смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и водой. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом.

Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и солевым раствором, сушили над Na_2O_4 и выпаривали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением трет-бутил(R)-(трет-бутоксикарбонил)(5-гидроксигекс-2-ин-1-ил)карбамата в виде бесцветной жидкости. Отбирали 20 г (63,89 ммоль), загружали в аппарат Парра и добавляли 400 мл этилацетата. Линкер-катализатор (4,4 г) добавляли в инертной атмосфере с последующим хинолином и гидрогенизировали под давлением 30 фунтов на кв. дюйм при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакцию смесь фильтровали через слой целита. Слой целита промывали этилацетатом. Фильтрат промывали 1 н. HCl и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали посредством

колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 316,29 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез (R,Z)-6-аминогекс-4-ен-2-ола гидрохлорида:

[0347] Раствор трет-бутил (R,Z)-(трет-бутоксикарбонил)(5-гидроксигекс-2-ен-1-ил)карбамата (14 г, 44,44 ммоль) и 4 М HCl в диоксане (210 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт промывали диэтиловым эфиром, фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 116,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез трет-бутил (R,Z)-(5-гидроксигекс-2-ен-1-ил)карбамата:

[0348] К перемешиваемому раствору (R,Z)-6-аминогекс-4-ен-2-ола гидрохлорида (2 г, 13,2 ммоль) в 30 мл ДХМ добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,3 г, 19,8 ммоль), а затем триэтиламин (5,52 мл, 39,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и концентрировали досуха. Неочищенное соединение очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали этилацетатом в гексане с получением указанного в заголовке продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,59 (dq, J = 10,4, 5,4 Гц, 2H), 4,67 (s, 1H), 3,94 – 3,78 (m, 2H), 3,71 (dd, J = 15,0, 5,0 Гц, 1H), 2,44 – 2,18 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,25 (d, J = 6,3 Гц, 3H).

Стадия 5: Синтез метил (S,Z)-3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гекс-4-ен-2-ил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (26E):

[0349] Получали способом, аналогичным метил (R)-3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)(пент-4-ен-2-ил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилату (7A) с использованием метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-

дигидропиридин-2-карбоксилата, трет-бутил (R,Z)-(5-гидроксигекс-2-ен-1-ил)карбамат вместо метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата и (2S)-пент-4-ен-2-ола. МС (m/z): 741,400 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез гидрохлорида (S,Z)-1-((6-аминогекс-4-ен-2-ил)амино)-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (26F):

[0350] К раствору метил-(S,Z)-3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гекс-4-ен-2-ил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (5,4 г, 7,29 ммоль) в 140 мл ТГФ/MeOH/H₂O (3/2/1) добавляли гидроксид лития (698 мг, 29,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов. ЖХМС показала высокое превращение в карбоновую кислоту. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, подкисляли до pH~4 с использованием 1 н. HCl. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением (S,Z)-3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)(6-((трет-бутоксикарбонил)амино)гекс-4-ен-2-ил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты, которую растворяли в 50 мл ДХМ, обрабатывали 4 н. HCl в 1,4-диоксане (7,3 мл) при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали досуха. Высушивали в высоком вакууме с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 527,300 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез (S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-2,3,6,7,8,10-гексагидро-1H-тиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид:

[0351] Гидрохлорид (S,Z)-1-((6-аминогекс-4-ен-2-ил)амино)-3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (5,29 г, 8,8 ммоль) растворяли в 500 мл ДХМ. К нему добавляли EDCI·HCl (2,5 г, 13,2 ммоль), HOAt (1,8 г, 13,2 ммоль), а затем *N,N*-диизопропилэтиламин (7,69 мл, 44,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут,

промывали водой и соевым раствором. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc/гексан, с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 509,300 [M+H]⁺.

Стадия 8: Синтез (1R,2S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (26H) и (1S,2S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида:

[0352] Получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил) 3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (7F) с использованием (S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-2,3,6,7,8,10-гексагидро-1H-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,6,7,8,10-гексагидро-1H-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7E). Затем проводили хроматографию на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением двух продуктов:

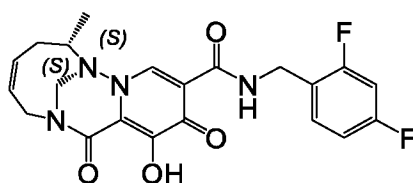
Пик 1. (1R,2S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид: МС (m/z): 521,300 [M+H]⁺.

Пик 2. (1S,2S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамид: МС (m/z): 521,300 [M+H]⁺.

Стадия 9: Синтез (1S,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C40):

[0353] Получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (C8) с использованием (1S,2S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F). МС (m/z): 433,200 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 11,45 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 7,04 – 6,91 (m, 2H), 5,12 (d, *J* = 14,1 Гц, 1H), 4,80 (d, *J* = 14,2 Гц, 1H), 4,59 (d, *J* = 5,9 Гц, 2H), 4,21 (dt, *J* = 13,8, 4,7 Гц, 1H), 3,57 (p, *J* = 7,2 Гц, 1H), 3,02 (ddd, *J* = 14,1, 10,1, 4,2 Гц, 1H), 1,97 (p, *J* = 2,5 Гц, 3H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,71 – 1,54 (m, 2H), 1,50 – 1,25 (m, 1H), 1,12 (d, *J* = 7,0 Гц, 3H).

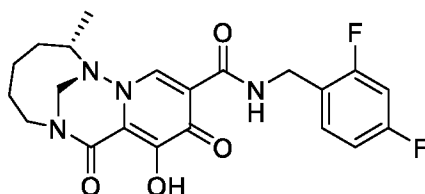
Пример 41: Получение (1S,2S,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C41):



[0354] Получали аналогично (2R,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (C7) с использованием (1S,2S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида вместо (1S,2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F). МС (m/z): 431,200 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,37 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 1H), 6,97 (ddt, *J* = 12,9, 8,4, 3,0 Гц, 2H), 5,89 – 5,77 (m, 1H), 5,62 (ddt, *J* = 11,8, 4,3, 1,8 Гц, 1H), 5,14 (d, *J* = 13,8 Гц, 1H), 4,94 (d, *J* = 18,1 Гц, 1H),

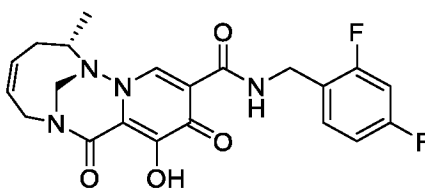
4,68 – 4,57 (m, 3H), 3,55 – 3,38 (m, 2H), 2,26 (dt, $J = 16,1, 8,4$ Гц, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 42: Получение (1R,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C42):



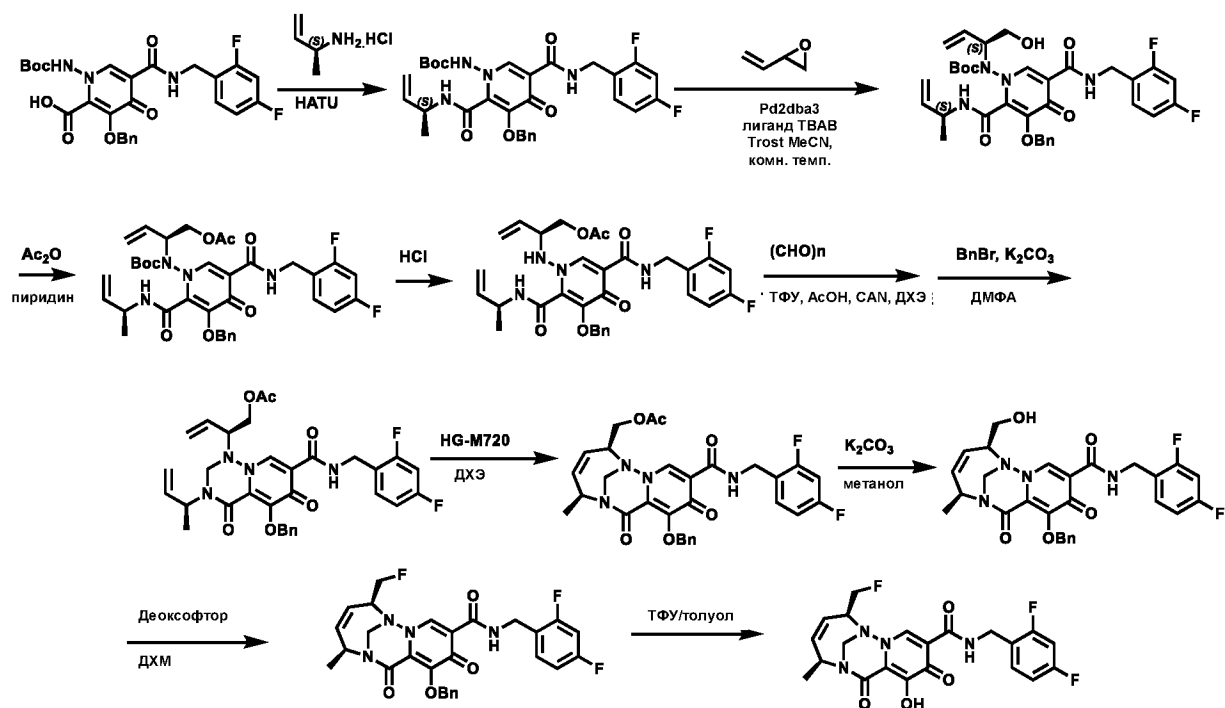
[0355] Получали аналогично (1S,2R,6S)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,4,5,6,8,10-гексагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамиду (C8) с использованием (1R,2S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил) 3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F). МС (m/z): 433,200 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,44 (td, $J = 9,2, 8,8, 6,5$ Гц, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 4,86 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 4,60 (d, $J = 5,8$ Гц, 2H), 4,15 (ddd, $J = 14,1, 7,4, 5,2$ Гц, 1H), 3,14 – 3,02 (m, 2H), 1,96 – 1,91 (m, 1H), 1,77 (dd, $J = 16,7, 7,1$ Гц, 1H), 1,71 – 1,57 (m, 1H), 1,45 (q, $J = 10,3$ Гц, 2H), 1,17 (d, $J = 6,5$ Гц, 3H).

Пример 43: Получение (1R,2S,Z)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гидрокси-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C43):



[0356] Получали аналогично (2R,6S,Z)-9-гидрокси-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (C7) с использованием (1R,2S,Z)-9-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-метил-8,10-диоксо-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида вместо (2R,6S,Z)-9-(бензилокси)-2,6-диметил-8,10-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-3,6,8,10-тетрагидро-2H-1,7-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазецин-11-карбоксамида (7F). МС (m/z): 431,200 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,41 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,44 (td, *J* = 8,8, 6,5 Гц, 1H), 6,97 (ddt, *J* = 10,8, 8,2, 3,0 Гц, 2H), 5,79 – 5,63 (m, 2H), 5,00 – 4,88 (m, 2H), 4,69 – 4,57 (m, 3H), 3,61 (p, *J* = 6,8 Гц, 1H), 3,58 – 3,48 (m, 1H), 2,42 (dd, *J* = 15,5, 7,1 Гц, 1H), 2,10 (ddd, *J* = 14,7, 8,4, 5,5 Гц, 1H), 1,29 (d, *J* = 7,1 Гц, 3H).

Пример 44: Получение (2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C44):



Синтез 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты:

[0357] Получали аналогично 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоте (12) в примере 6 с использованием метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата вместо метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата. МС (m/z): 530,200 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(S)-(3-(бензилокси)-2-(бут-3-ен-2-илкарбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)карбамата:

[0358] Реакционную смесь 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,378 ммоль), (2S)-бут-3-ен-2-амин гидрохлорида (61 мг, 0,567 ммоль), HATU (172 мг, 0,453 ммоль) и HOAt (61,7 мг, 0,453 ммоль) в 10 мл ДМФА охлаждали до 0°C. По капле добавляли DIPEA (0,2 мл, 1,13 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 10 минут, а затем выливали в воду. Трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали 5% водным раствором хлорида лития и соевым раствором. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле МС (m/z) 583,300 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)((S)-1-гидроксипут-3-ен-2-ил)карбамата:

[0359] Трет-бутил-(S)-(3-(бензилокси)-2-(бут-3-ен-2-илкарбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)карбамат (430 мг, 0,738 ммоль) и бромид тетрабутиламмония (476 мг, 1,48 ммоль) загружали в круглодонную колбу, затем ацетонитрил (20 мл, дегазировали непосредственно перед использованием путем

барботирования аргоном), а затем лиганд (R,R)-DACH naphthyl Trost (58,4 мг, 0,0738 ммоль) и аддукт трис(дибензилиденацетон)дипалладия и хлороформа (22,9 мг, 0,0221 ммоль). Раствор перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 20 минут. Добавляли монооксид бутадиена (0,149 мл, 1,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством колоночной хроматографии, элюируя этилацетатом в гексане, с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 653,300 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-2-((3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-илацетата:

[0360] Трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)((S)-1-гидроксипут-3-ен-2-ил)карбамат (280 мг, 0,429 ммоль) растворяли в 14 мл пиридина. К нему добавляли DMAP (105 мг, 0,858 ммоль) и уксусный ангидрид (0,40 мл, 4,29 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 2 дней, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и 1 н. HCl, промывали органическую фазу дополнительным количеством 1 н. HCl, затем насыщенным водным раствором NaHCO₃ и соевым раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом в гексане, с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 695,400 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-2-((3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)амино)бут-3-ен-1-илацетата:

[0361] (S)-2-((3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4- оксопиридин-1(4H)-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-

ен-1-илацетат (202 мг, 0,29 ммоль) растворяли в 4 мл ДХМ, к нему добавляли хлорид водорода 4,0 М в 1,4-диоксане (0,73 мл, 2,9 ммоль). Перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке продукта. . МС (m/z) 595,300 $[M+H]^+$.

Синтез (S)-2-(5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-7-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1Н-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)бут-3-ен-1-илацетата:

[0362] Получали аналогично 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1Н-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамиду в примере 24 с использованием (S)-2-((3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4Н)-ил)амино)бут-3-ен-1-илацетата вместо 3-(Бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-иламино)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамид. МС (m/z) 607,300 $[M+H]^+$.

Синтез ((2S,5S)-8-(бензилокси)-10-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетата:

[0363] Получали аналогично (1R,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамиду в примере 24 с использованием (S)-2-(5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-7-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1Н-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)бут-3-ен-1-илацетата вместо 5-(Бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1Н-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид. МС (m/z) 579,300 $[M+H]^+$.

Синтез (2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

[0364] ((2S,5S)-8-(бензилокси)-10-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетат (46 мг, 0,79 ммоль) растворяли в 2 мл метанола. К нему добавляли карбонат калия (22 мг, 0,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, затем распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 537,300 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(фторметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

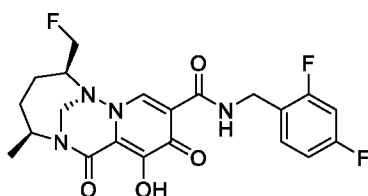
[0365] (2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (ххН, 15 мг, 0,028 ммоль) в ДХМ (2 мл) охлаждали при 0°C в атмосфере аргона. К нему добавляли деоксо-флурол (50% в толуоле, 0,031 мл, 0,084 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, охлаждали на бане лед/вода и гасили по каплям добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин., добавляли дополнительное количество насыщенного водного раствора NaHCO_3 и перемешивали в течение 10 мин. до прекращения образования пузырьков. Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью EtOAc /гексан, с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 539,200 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез (2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C44) :

[0366] (2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(фторметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (11 мг, 0,02 ммоль) растворяли в 0,5 мл толуола и 0,5 мл ТФУ и перемешивали при

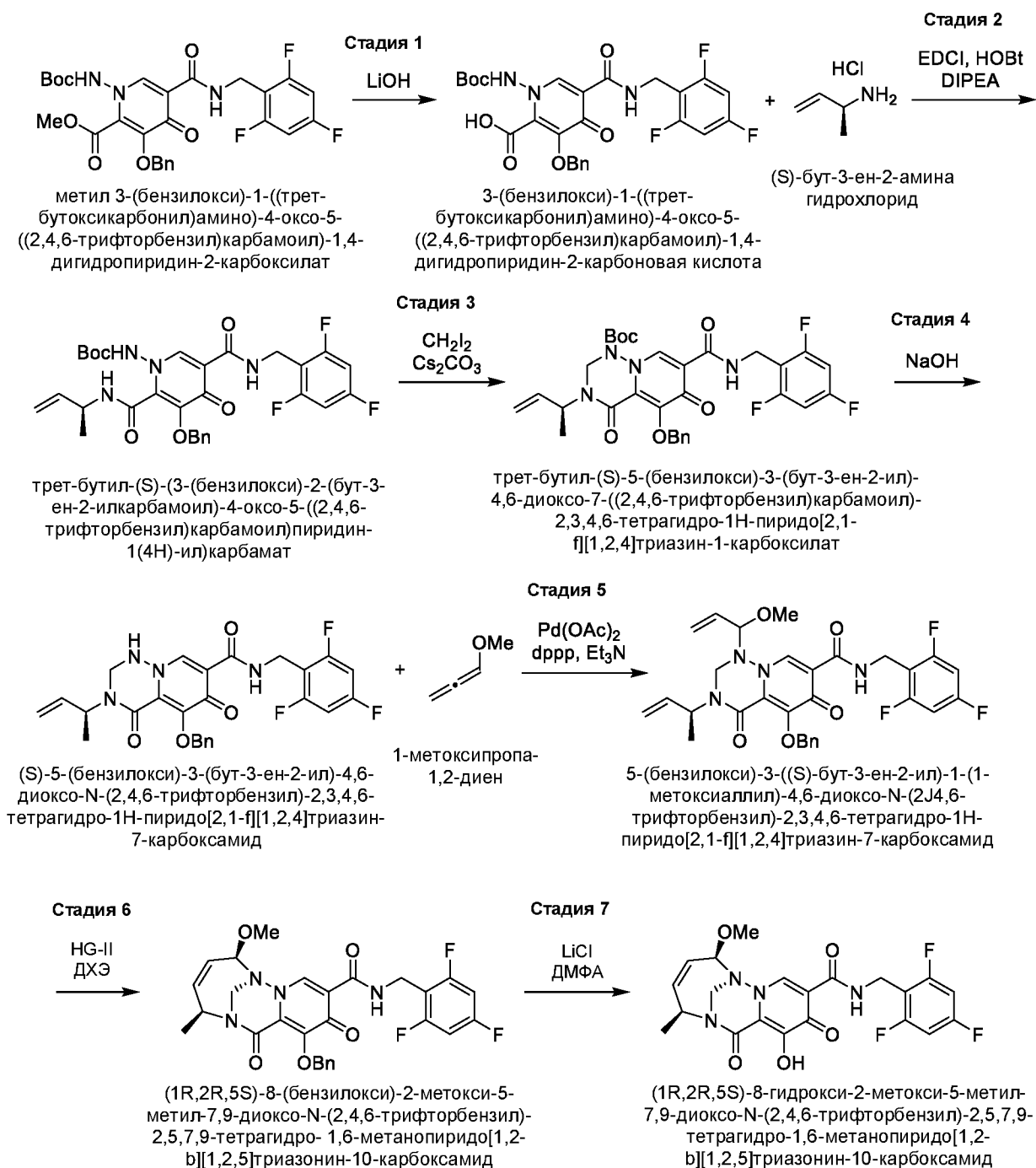
комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством ОФ-ВЭЖХ, элюируя ацетонитрилом/водой (с 0,1% ТФУ), с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 449,200 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,19 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,44 (td, $J = 9,2, 8,7, 6,4$ Гц, 1H), 6,97 (ddt, $J = 11,1, 8,5, 3,0$ Гц, 2H), 5,83 (dt, $J = 11,8, 2,7$ Гц, 1H), 5,39 (ddt, $J = 14,5, 12,0, 2,9$ Гц, 2H), 4,96 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 4H), 4,52 (d, $J = 5,5$ Гц, 1H), 4,10 (ddq, $J = 20,0, 5,7, 2,9$ Гц, 1H), 1,36 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 45: Получение (1S,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C45):



[0367] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(фторметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (10 мг, 0,19 ммоль) растворяли в 3 мл этанола и 3 мл этилацетата и барботировали в атмосфере аргона. Добавляли палладий на угле (10 масс. %, влажный) E101 NE/W (2 мг) и смесь барботировали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Смесь энергично перемешивали в течение одного часа, а затем барботировали в атмосфере аргона. Ее фильтровали через слой Celite®. Celite® промывали абсолютным этанолом и фильтрат концентрировали досуха и остаток очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 451,200 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,44 (td, $J = 9,2, 8,7, 6,3$ Гц, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 5,05 – 4,26 (m, 7H), 3,62 – 3,51 (m, 1H), 2,13 – 2,00 (m, 1H), 1,84 (ddd, $J = 15,6, 8,0, 4,1$ Гц, 1H), 1,77 – 1,57 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 46: Получение (1R,2R,5S)-8-гидрокси-2-метокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (С46):



Стадия 1: Синтез 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты:

[0368] К суспензии метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (10,0 г,

17,8 ммоль, 1 экв.), полученного в соответствии с примером 24, стадия 3, в метаноле (200 мл) и воде (100 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (5,979 г, 142 ммоль, 8 экв.). Реакционную смесь нагревали до 50°C в течение 18 ч, разбавляли водой и подкисляли 1 н. HCl (водн.). Суспензию экстрагировали EtOAc (2х) и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na₂O₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты. МС (*m/z*) 547,82 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(S)-(3-(бензилокси)-2-(бут-3-ен-2-илкарбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)карбамата:

[0369] К раствору 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (6,00 г, 11,0 ммоль, 1 экв.), (S)-бут-3-ен-2-амин гидрохлорида (1,769 г, 16,4 ммоль, 1,5 экв.) и HOBT (2,221 г, 16,4 ммоль, 1,5 экв.) в CH₂Cl₂ (120 мл) при 0°C добавляли DIPEA (9,54 мл, 54,8 ммоль, 5 экв.) и EDCI (3,151 г, 16,4 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и оставляли для перемешивания в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили водой и 1 М HCl и экстрагировали CH₂Cl₂ (3х). Объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством колоночной хроматографии (0–100% EtOAc/гексаны) и концентрировали с получением трет-бутил-(S)-(3-(бензилокси)-2-(бут-3-ен-2-илкарбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)карбамата. МС (*m/z*) 600,90 [M+H]⁺.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-карбоксилата:

[0370] К суспензии трет-бутил-(S)-3-(бензилокси)-2-(бут-3-ен-2-илкарбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)карбамата (2,20 г, 3,66 ммоль, 1 экв.) и карбоната цезия (4,77 г, 14,7 ммоль, 4 экв.) в MeCN (55 мл) добавляли диодметан (0,59 мл, 7,33 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 8 ч. и гасили NH₄Cl (водн.). Смесь экстрагировали EtOAc (2х), объединенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-(S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-карбоксилата. МС (*m/z*) 612,79 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид:

[0371] К раствору трет-бутил-(S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-карбоксилата (2,00 г, 3,26 ммоль, 1 экв.) в метаноле (55 мл) добавляли 2 н. водный раствор NaOH (2,45 мл, 4,90 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 1 ч., гасили 10% раствором лимонной кислоты и разбавляли CH₂Cl₂. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂. Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток суспендировали в смеси 1:1 EtOAc/гексаны и осадок собирали путем фильтрации с получением (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид. МС (*m/z*) 512,96 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(1-метоксиаллил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0372] К раствору (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (0,122 г, 0,237 ммоль, 1 экв.) в ацетонитриле (5 мл) добавляли Pd (OAc)₂ (0,0027 г, 0,012 ммоль, 0,05 экв.), 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан (dppp) (0,0049 г, 0,012 ммоль, 0,05 экв.), триэтиламин (0,050 мл, 0,356 ммоль, 1,5 экв.) и метоксиаллен (0,100 мл, 1,19 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 20 мин. Добавляли воду и солевой раствор и водную фазу экстрагировали EtOAc (2х). Объединенную органическую фазу высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(1-метоксиаллил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида. МС (*m/z*) 583,00 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез (1R,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-метокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазин-10-карбоксамида:

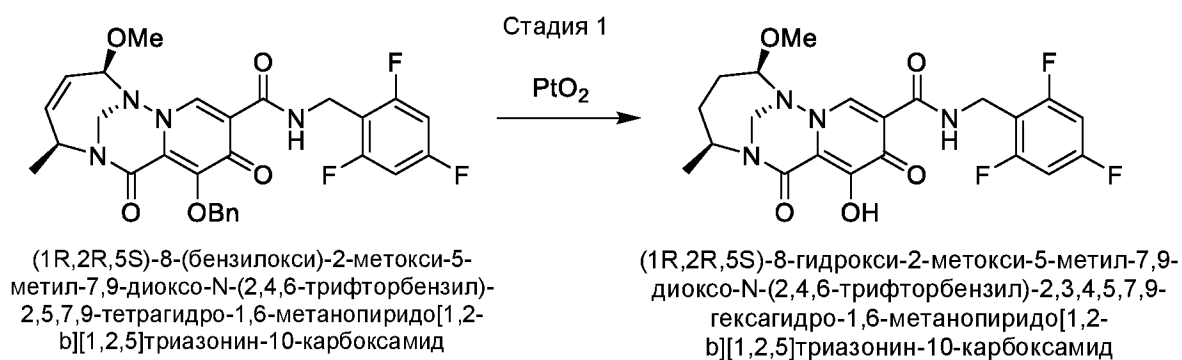
[0373] К раствору 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(1-метоксиаллил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (0,112 г, 0,192 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) добавляли катализатор Ховейда-Граббса II (0,024 г, 0,038 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 24 часов и концентрировали. Остаток растворяли в MeCN и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением (1R,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-метокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-

трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 554,98.

Стадия 7. Синтез (1R,2R,5S)-8-гидрокси-2-метокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C46):

[0374] К раствору (1R,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-метокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (0,0455 г, 0,0821 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли хлорид лития (0,0348 г, 0,821 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 1 ч. и фильтровали. Фильтрат растворяли в MeCN и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка, Gemini 10 мкм C18 110A, AXI; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением (1R,2R,5S)-8-гидрокси-2-метокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 465,02 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,31 (t, J = 5,8 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 5,76 (dt, J = 12,1, 2,3 Гц, 1H), 5,55 (dt, J = 12,0, 2,4 Гц, 1H), 5,29 – 5,17 (m, 2H), 5,06 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,75 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,57 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –109,25 (ddd, J = 15,5, 9,3, 6,2 Гц), –112.45 – –112.69 (m).

Пример 47: Получение (1R,2R,5S)-8-гидрокси-2-метокси-5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C47):

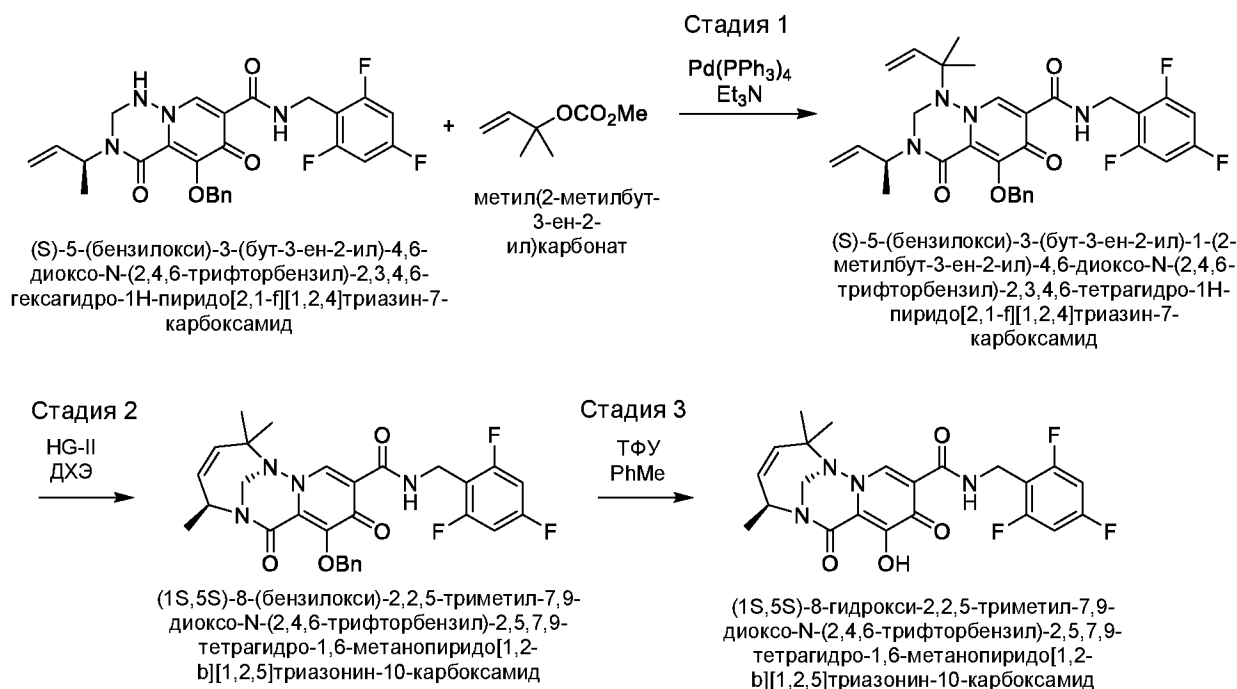


Стадия 1: Синтез (1R,2R,5S)-8-гидрокси-2-метокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0375] К раствору (1R,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-метокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (0,008 г, 0,0144 ммоль, 1 экв.), полученного в соответствии с примером 46, в метаноле (1 мл) добавляли оксид платины (IV) (0,0003 г, 0,0014 экв. 0,1 экв.).

Реакционную смесь вакуумировали и заполняли водородом (2х), барботировали газообразным водородом в течение 5 мин. и оставляли перемешиваться в атмосфере водорода в баллоне в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini 10μ C18 110A, AXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением (1R,2R,5S)-8-гидрокси-2-метокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (*m/z*) 467,07 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,37 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,20 (t, J = 8,6 Гц, 2H), 4,69 – 4,59 (m, 2H), 4,59 – 4,49 (m, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 3,53 (s, 3H), 1,91 – 1,72 (m, 3H), 1,34 – 1,22 (m, 1H), 1,17 (d, J = 6,7 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –109,32 (ddd, J = 15,5, 9,4, 6,4 Гц), –112,55 (t, J = 7,2 Гц).

Пример 48: Получение (1S,5S)-8-гидрокси-2,2,5-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (С48):



Стадия 1: Синтез (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-1-(2-метилбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0376] К раствору (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (0,150 г, 0,293 ммоль, 1 экв.), полученного в соответствии с примером 46, (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида и $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0,0338 г, 0,029 ммоль, 0,1 экв.) в ТГФ (3 мл) и ДМФА (0,15 мл) добавляли метил(2-метилбут-3-ен-2-ил)карбонат (0,0633 г, 0,439 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 60 °С в течение 2 часов и концентрировали. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии (0–100% EtOAc /гексаны) и чистые фракции собирали и концентрировали с получением (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-1-(2-метилбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-

трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида. МС (m/z) 581,02 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез (1S,5S)-8-(бензилокси)-2,2,5-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

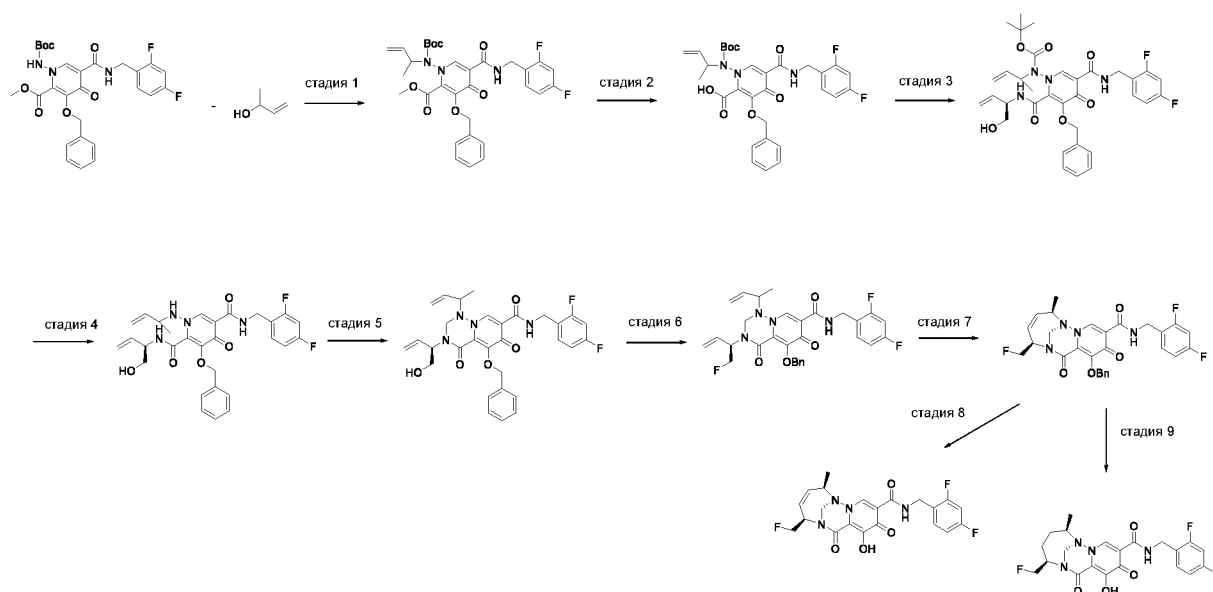
[0377] К раствору (0,019 г, 0,033 ммоль, 1 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (1 мл) добавляли катализатор Ховейда-Граббса II (0,004 г, 0,006 ммоль, 0,2 экв.). Реакционную смесь барботировали Ar (г) в течение 10 мин. и нагревали до 75 °С в течение 18 ч. Смесь концентрировали и очищали посредством колоночной хроматографии (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (1S,5S)-8-(бензилокси)-2,2,5-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 553,00 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез (1S,5S)-8-гидрокси-2,2,5-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C49):

[0378] (1S,5S)-8-(бензилокси)-2,2,5-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (0,011 г, 0,020 ммоль, 1 экв.) растворяли в 1:1 ТФУ/толуол (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в MeCN, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini 10 μ C18 110A, aXI; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением (1S,5S)-8-гидрокси-2,2,5-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 463,10 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 10,33 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 5,41 (td, J = 11,8, 11,3, 2,9 Гц, 1H), 5,33 (dd, J = 12,4,

2,0 Гц, 1H), 5,29 – 5,18 (m, 1H), 5,06 – 4,98 (m, 1H), 4,72 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 5,6 Гц, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,2 Гц, 3H), 0,93 (s, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ДМСО- d_6) δ –109,19 (ddd, J = 15,6, 9,3, 6,3 Гц), –112,52 (q, J = 7,3, 5,9 Гц).

Пример 49: Получение (1S,10R,13R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-10-(фторметил)-6-гидрокси-13-метил-5,8-диоксо-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамида (C49a) и (1S,10R,13R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-10-(фторметил)-6-гидрокси-13-метил-5,8-диоксо-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6-диен-4-карбоксамида (C49b)



Стадия 1: Синтез метил 3-бензилокси-1-[трет-бутоксикарбонил(1-метилаллил)амино]-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиридин-2-карбоксилата:

[0379] К смеси метил-3-бензилокси-1-(трет-бутоксикарбониламино)-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиридин-2-карбоксилата (8 г, 14,7 ммоль) в ТГФ (75 мл) при 0° С добавляли бут-3-ен-2-ол (1,59 г, 22,1 ммоль), трифенилфосфин (5,79 г, 22,1 ммоль). Затем по капле добавляли диизопропилазодикарбоксилат (4,46 г, 22,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 5 минут, затем ее удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь смешивали с силикагелем, концентрировали и очищали

посредством нормально-фазовой хроматографии. ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₁H₃₃F₂N₃O₇, теоретич.: 597,23, обнаруж.: 597,88.

Стадия 2: Синтез 3-бензилокси-1-[трет-бутоксикарбонил(1-метилаллил)амино]-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиридин-2-карбоновой кислоты:

[0380] Метил-3-бензилокси-1-[трет-бутоксикарбонил(1-метилаллил)амино]-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-4-оксопиридин-2-карбоксилат (10 г, 16,7 ммоль) растворяли в смеси MeOH (96 мл), ТГФ (48 мл) и воды (48 мл). Добавляли моногидрат гидроксида лития (4,2 г, 41,96 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, остаток разбавляли EtOAc, подкисляли до pH~4 с использованием 1 н. HCl, органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением светло-розового твердого вещества. Полученный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₀H₃₁F₂N₃O₇, теоретич.: 583,21, обнаруж.: 583,87.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-N-[3-бензилокси-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-2-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]карбамоил]-4-оксо-1-тиридил]-N-(1-метилаллил)карбамата:

[0381] Остаток с предыдущей стадии (7 г, 12,0 ммоль) растворяли в ДХМ (60 мл) при комнатной температуре. К данной перемешиваемой смеси добавляли (2R)-2-аминобут-3-ен-1-ол (1,57 г, 18,0 ммоль), а затем EDCI. HCl (4,12 г, 21,6 ммоль), HOAt (2,94 г, 21,6 ммоль) и DIEA (6,2 г, 48 ммоль). Вновь образованную смесь перемешивали в течение одного часа. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 10% лимонной кислотой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₄H₃₈F₂N₄O₇, теоретич.: 652,27, обнаруж.: 653,03.

Стадия 4. Синтез 3-бензилокси-N5-[(2,4-дифторфенил)метил]-N2-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллиламино)-4-оксопиридин-2,5-дикарбоксамида:

[0382] Трет-бутил-N-[3-бензилокси-5-[(2,4-дифторфенил)метилкарбамоил]-2-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]карбамоил]-4-оксо-1-пиридил]-N-(1-метилаллил)карбамат (7,8 г, 12 ммоль) растворяли в ДХМ (70 мл) при комнатной температуре и обрабатывали 4 н. HCl в 1,4-диоксане (70 мл) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали, разбавляли EtOAc, подщелачивали насыщ. раствором бикарбоната натрия до отсутствия образования пузырьков, затем добавляли твердый бикарбонат натрия для насыщения водного слоя. Удаляли EtOAc, промывали органический слой солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневатого масла. Полученный продукт использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): рассч. H⁺ для C₂₉H₃₀F₂N₄O₅, теоретич.: 552,22, обнаруж.: 553,09.

Стадия 5: Синтез 5-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллиламино)-4,6-диоксо-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0383] 3-Бензилокси-N5-[(2,4-дифторфенил)метил]-N2-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллиламино)-4-оксо-пиридин-2,5-дикарбоксамида (1,57 г, 2,84 ммоль) дозировали в смеси ДХЭ (5,3 мл) и ацетонитрила (5,3 мл) при комнатной температуре, добавляли параформальдегид (224 мг). Затем полученную смесь нагревали до 88°C, быстро добавляли смесь AcOH (0,79 мл) и ТФУ (0,79 мл). Реакционную смесь герметизировали и перемешивали в течение 1 часа. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, повторно растворяли в EtOAc, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением коричневатого масла. Затем остаток растворяли в ДМФА (5 мл) и обрабатывали

карбонатом калия (392 мг, 2,84 ммоль) и бензилбромидом (485 мг, 2,84 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 2 часов перед ее охлаждением до комнатной температуры разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, очищали посредством нормально-фазовой хроматографии. ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₀H₃₀F₂N₄O₅, теоретич.: 564,22, обнаруж.: 565,02.

Стадия 6: Синтез 5-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1R)-1-(фторметил)аллил]-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0384] 5-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (851 мг, 1,51 ммоль) растворяли в ДХМ (12,0 мл) при 0°C. Добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (1,33 г, 6,03 ммоль). Реакционную смесь удаляли из охлаждающей бани после добавления и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия. Добавляли дополнительный порошок бикарбоната натрия для насыщения смеси. Реакционную смесь экстрагировали ДХМ, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, очищали посредством нормально-фазовой хроматографии. ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₀H₂₉F₃N₄O₄, теоретич.: 566,21, обнаруж.: 566,99.

Стадия 7. Синтез (1S,10R,13R)-6-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-10-(фторметил)-13-метил-5,8-диоксо-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамида:

[0385] Раствор 5-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-3-[(1R)-1-(фторметил)аллил]-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (370 мг, 0,65 ммоль) в ДХЭ (9 мл) при комнатной температуре

барботировали аргоном. Добавляли катализатор Ховейда-Граббса II HG-M720 (41 мг, 0,065 ммоль). Смесь барботировали в течение еще 5 минут, а затем закрывали и нагревали при 80°C в атмосфере азота в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали и очищали посредством нормально-фазовой хроматографии. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,38 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,55 – 7,47 (m, 2H), 7,44 – 7,29 (m, 4H), 6,89 – 6,76 (m, 2H), 5,83 (dt, J = 10,8, 2,3 Гц, 1H), 5,62 – 5,45 (m, 3H), 5,25 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,65 – 4,62 (m, 2H), 4,62 – 4,46 (m, 1H), 4,26 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 3,77 (tp, J = 6,6, 3,3 Гц, 1H), 1,41 (d, J = 6,6 Гц, 3H). ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расщ. Н⁺ для C₂₈H₂₅F₃N₄O₄, теоретич.: 538,18, обнаруж.: 539,09.

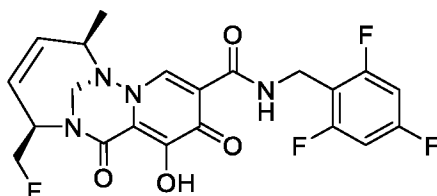
Стадия 8: Синтез (1S,10R,13R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-10-(фторметил)-6-гидрокси-13-метил-5,8-диоксо-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.02,7]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамида:

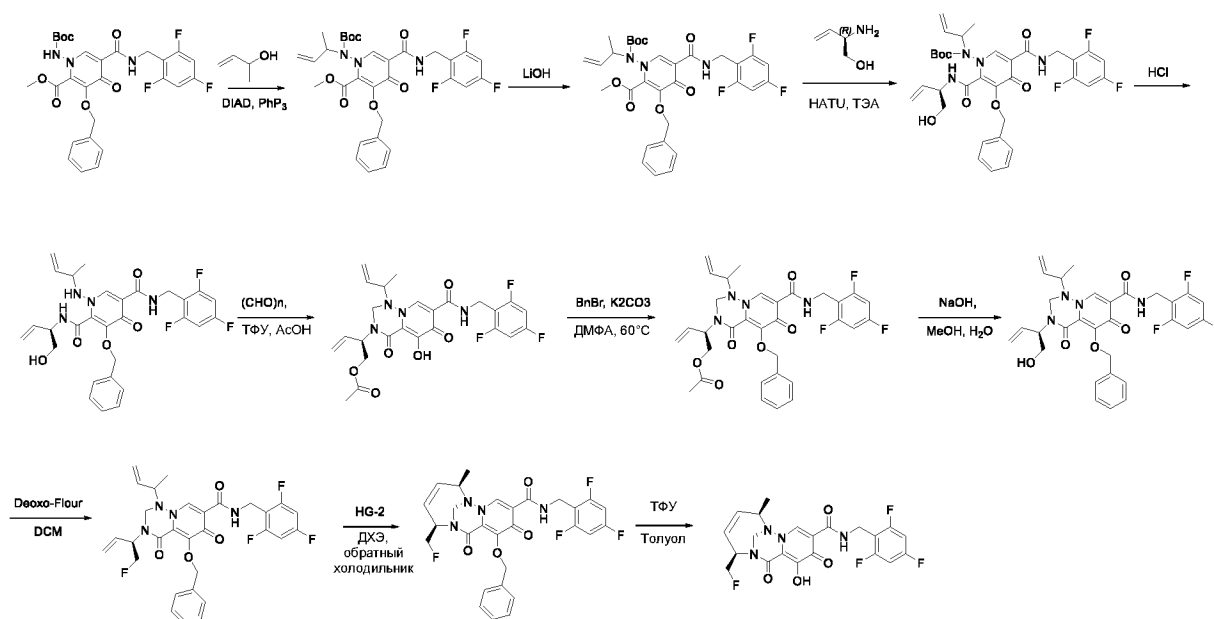
[0386] (1S,10R,13R)-6-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-10-(фторметил)-13-метил-5,8-диоксо-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.02,7]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамид (20 мг, 0,037 ммоль) обрабатывали смесью ДХМ (1,5 мл) и ТФУ (1,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в ДМФА и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Абсолютная конфигурация на C13 не подтверждена. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,15 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,44 (td, J = 9,2, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,09 – 6,88 (m, 2H), 5,81 (dt, J = 11,5, 2,3 Гц, 1H), 5,66 – 5,59 (m, 1H), 5,54 – 5,41 (m, 1H), 5,13 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,80 – 4,55 (m, 5H), 3,87 (dp, J = 10,1, 3,4 Гц, 1H), 1,37 (d, J = 6,7 Гц, 3H). ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расщ. Н⁺ для C₂₁H₁₉F₃N₄O₄, теоретич.: 448,14, обнаруж.: 449,10.

Стадия 9: Синтез (1S,10R,13R)-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-10-(фторметил)-6-гидрокси-13-метил-5,8-диоксо-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.02,7]тетрадека-3,6,-диен-4-карбоксамида:

[0387] (1S,10R,13R)-6-бензилокси-N-[(2,4-дифторфенил)метил]-10-(фторметил)-13-метил-5,8-диоксо-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксаимид (20 мг, 0,037 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) при комнатной температуре. Добавляли 10% Pd/C (4 мг), реакционную смесь дегазировали и продували азотом три раза, а затем дегазировали и три раза продували водородом перед ее гидрогенизацией в атмосфере водорода в течение 1 часа. Затем реакционную смесь дегазировали и продували азотом, фильтровали через целит, концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Абсолютная конфигурация на C13 не подтверждена. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,44 (td, J = 9,2, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,06 – 6,86 (m, 2H), 4,79 – 4,39 (m, 7H), 3,63 – 3,58 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,62 (dt, J = 7,1, 3,5 Гц, 2H), 1,32 (d, J = 7,2 Гц, 3H). ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расщ. H⁺ для C₂₁H₂₁F₃N₄O₄, теоретич.: 450,15, обнаруж.: 451,12.

Пример 50: Получение (1S,2R,5R)-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C50):





Синтез метил-3-бензилокси-1-[трет-бутоксикарбонил(1-метилаллил)амино]-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиридин-2-карбоксилата:

[0388] К метил-3-бензилокси-1-(трет-бутоксикарбониламино)-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиридин-2-карбоксилату (10 г, 17,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°C добавляли бут-3-ен-2-ол (1,93 г, 26,7 ммоль) с последующим добавлением Ph₃P (7,0 г, 26,7 ммоль). Затем по капле добавляли DIAD (5,4 г, 26,7 ммоль) в течение 5 мин. Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., а затем нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли в вакууме, и полученный неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 615,99 [M+H]⁺.

Синтез 3-бензилокси-1-[трет-бутоксикарбонил(1-метилаллил)амино]-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиридин-2-карбоновой кислоты:

[0389] К метил-3-бензилокси-1-[трет-бутоксикарбонил(1-метилаллил)амино]-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиридин-2-карбоксилату (11 г, 17,9 ммоль) в MeOH (80 мл) добавляли водный раствор LiOH (2,5 Н) (43 мл, 107 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение ночи. Реакционную смесь осторожно концентрировали

для удаления MeOH. Остаток разбавляли и промывали некоторым количеством воды и подкисляли 1 н. HCl до pH = 3. Для экстракции добавляли EtOAc. Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. Неочищенный материал использовали на следующей стадии. МС (*m/z*) 601,84 [M+H]⁺.

Синтез трет-бутил-N-[3-бензилокси-2-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]карбамоил]-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]-1-тиридил]-N-(1-метилаллил)карбамата:

[0390] К 3-бензилокси-1-[трет-бутоксикарбонил(1-метилаллил)амино]-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиридин-2-карбоновой кислоте (11,2 г, 18,6 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли DIEA (16,2 мл, 93,1 ммоль) с последующим добавлением NATU (9,2 г, 24,2 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 часа в реакционную смесь добавляли (2R)-2-аминобут-3-ен-1-ол; гидрохлорид (2,9 г, 24,2 ммоль). Через 2 часа реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водным раствором LiCl. Водный слой экстрагировали EtOAc (1X). Объединенные органические фазы промывали водой (1X). Органическую фазу сушили с MgSO₄ и концентрировали с получением неочищенного вещества, которое очищали посредством хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 670,86 [M+H]⁺.

Синтез 3-бензилокси-N2-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллиламино)-4-оксо-N5-[(2,4,6-трифторфенил)метил]тиридин-2,5-дикарбоксамида:

[0391] Трет-бутил-N-[3-бензилокси-2-[[[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]карбамоил]-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]-1-пиридил]-N-(1-метилаллил)карбамат (XX-3) (10 г, 14,9 ммоль) растворяли в ДХМ (50 мл) при комн. темп. Добавляли HCl (4 M

в диоксане) (11,2 мл, 44,7 ммоль)). Реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч. при комн. темп. ЖХ-МС показывает, что реакция завершена. Таким образом, реакционную смесь концентрировали досуха. Затем остаток разделяли между EtOAc и водным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали с использованием EtOAc. Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 571,06 [M+H]⁺.

Синтез 5-гидрокси-3-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (2 г, 4,06 ммоль) в ДМФА добавляли бромметилбензол:

[0392] К 3-бензилокси-N²-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллиламино)-4-оксо-N⁵-[(2,4,6-трифторфенил)метил]пиридин-2,5-дикарбоксамиду (XX-4) (0,89 г, 1,56 ммоль) в 20 мл микроволновом реакционном флаконе в CAN (5 мл) и ДХЭ (5 мл) добавляли параформальдегид (93,1 мг, 3,04 ммоль), AcOH (0,5 мл), затем добавляли ТФУ (0,5 мл). Флакон закрывали после добавления и нагревали до 89°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили с MgSO₄ и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенного материала указанного в заголовке соединения, неочищенный продукт использовали на следующей стадии. МС (*m/z*) 535,1 [M+H]⁺.

Синтез [(2R)-2-[5-бензилокси-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-7-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-3-ил]бут-3-енил]ацетата:

[0393] К 5-гидрокси-3-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамиду (2 г, 4,06 ммоль) в ДМФА добавляли бромметилбензол (XX-5) (2,08 г, 12,2 ммоль), а затем

добавляли карбонат калия (2,93 г, 21,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Органическую фазу сушили с MgSO₄ и растворитель удаляли под вакуумом с получением неочищенного материала. МС (*m/z*) 625 [M+H]⁺.

Синтез 5-бензилокси-3-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0394] К неочищенному [(2R)-2-[5-бензилокси-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-7-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-3-ил]бут-3-енил]ацетату (7,61 г, 12,2 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли NaOH (1 н.) (63 мл, 63,3 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. ЖХ-МС показала, что реакция завершена. Растворитель удаляли под вакуумом, полученный остаток разбавляли в EtOAc и промывали H₂O. Органическую фазу сушили с MgSO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 583,01 [M+H]⁺.

Синтез 5-бензилокси-3-[(1R)-1-(фторметил)аллил]-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-2H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0395] При 0°C к 5-бензилокси-3-[(1R)-1-(гидроксиметил)аллил]-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-2H- пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамиду (XX-7) (0,82 г, 1,41 ммоль) в ДХМ (8 мл) добавляли дезоксофтор в толуоле (2,7 Н) (5,21 мл, 14,1 ммоль), затем смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь медленно добавляли к ледяному водному раствору NaHCO₃, затем экстрагировали ДХМ. Фазу ДХМ сушили над MgSO₄ и неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения. МС (*m/z*) 585,03 [M+H]⁺.

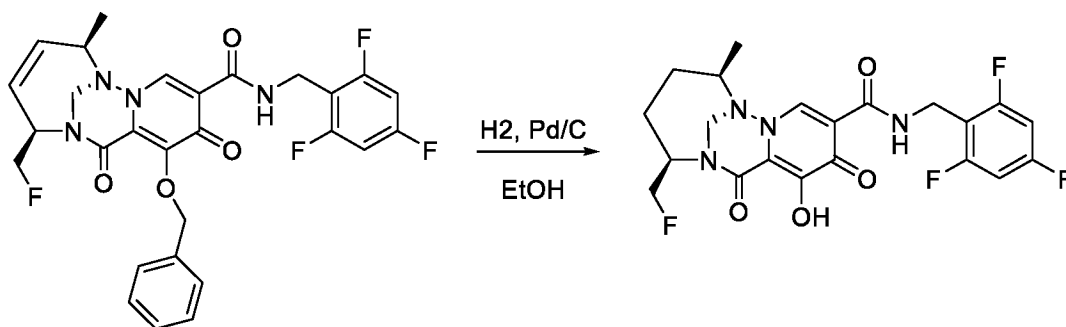
Синтез (1S,10R,13R)-6-бензилокси-10-(фторметил)-13-метил-5,8-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4- карбоксамида:

[0396] 5-бензилокси-3-[(1R)-1-(фторметил)аллил]-1-(1-метилаллил)-4,6-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-2H- пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (XX-9) (0,41 г, 0,7 ммоль) растворяли в DEC (25 мл) и дегазировали с использованием вакуума, затем повторно заполняли N₂ (x3) при комнатной температуре. Затем в раствор добавляли катализатор HG-II и продували аргоном в течение 1,5 ч. с использованием вентилируемой иглы при 80°C. После этого вентилируемую иглу удаляли и реакционную смесь перемешивали баллоном с аргоном при 80°C в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции, растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения (XX-9). МС (*m/z*) 556,94 [M+H]⁺.

Синтез (1S,2R,5R)-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанотиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида (C50):

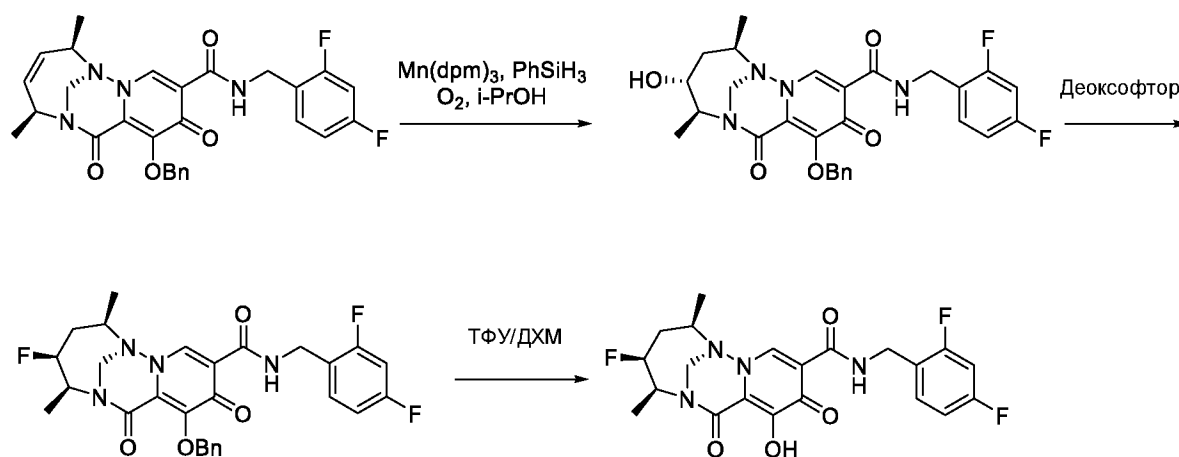
[0397] К (1S,10R,13R)-6-бензилокси-10-(фторметил)-13-метил-5,8-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4- карбоксамиду (80 мг, 0,144 ммоль) в толуоле (2 мл) добавляли ТФУ (2 мл), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Растворитель удаляли в вакууме и полученный материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (**51**). МС (*m/z*) 467 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,19 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 6,75 – 6,68 (m, 3H), 5,88 (dt, J = 11,4, 2,3 Гц, 1H), 5,65 (dt, J = 11,4, 3,5 Гц, 1H), 5,49 (dd, J = 32,6, 3,1 Гц, 1H), 5,26 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,84 (dd, J = 9,9, 3,3 Гц, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 3H), 4,67 – 4,55 (m, 2H), 3,80 (dq, J = 6,7, 3,4 Гц, 1H), 1,43 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Пример 51: Получение (1S,2R,5R)-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C51):



[0398] (1S,10R,13R)-6-бензилокси-10-(фторметил)-13-метил-5,8-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамид (из примера 50) (520 мг, 0,93 ммоль) растворяли в EtOH (100 мл), затем добавляли Pd/C (10 масс. %) (7,8 мг, 0,09 ммоль). Затем смесь вакуумировали и трижды обратно заполняли H₂. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение ночи. ЖХ-МС показала завершение реакции. Реакционную смесь фильтровали через целит для удаления Pd/C и растворитель удаляли в вакууме. Полученный неочищенный материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (XX). МС (*m/z*) 469,11 [M+H]⁺ 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 6,82 – 6,59 (m, 2H), 4,79 – 4,44 (m, 7H), 3,64 – 3,39 (m, 1H), 2,35 – 2,27 (m, 1H), 2,14 – 1,86 (m, 1H), 1,71 – 1,61 (m, 2H), 1,38 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 52: Получение (1S,2R,4S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C52):



Стадия 1: Получение (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0399] Раствор (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (455 мг, 0,85 ммоль), полученного в соответствии с примером 29, в изопропиловом спирте (5 мл) продували аргоном. К раствору добавляли фенилсилан (189 мг, 1,75 ммоль) и трис(2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандионато)марганец(III) (16 мг, 0,026 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере кислорода в течение одного дня. Затем реакцию гасили добавлением 10% раствора тиосульфата натрия и смесь экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделяли и сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексана/EtOAc, с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 539,03 [M+H]⁺.

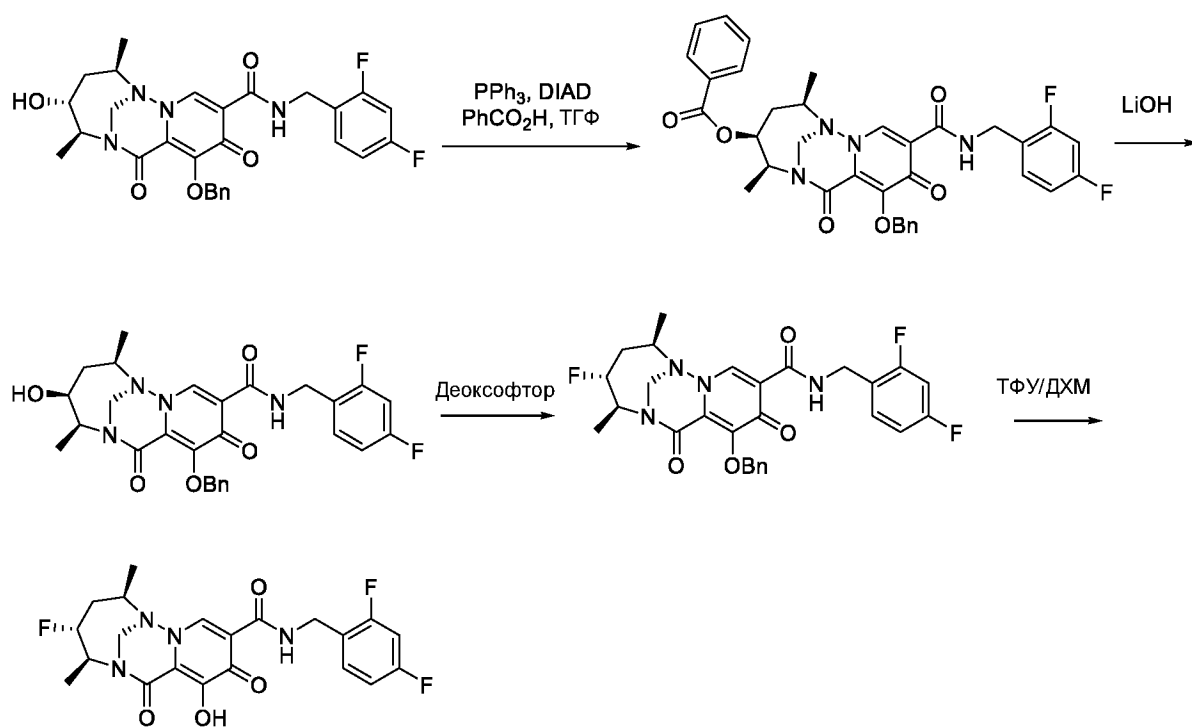
Стадия 2: Получение (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0400] К раствору (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (20 мг, 0,037 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли раствор деоксофтора в толуоле (50%, 0,041 мл, 0,11 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. и реакцию гасили посредством добавления насыщ. раствора NaHCO₃. Смесь экстрагировали ДХМ, органическую фазу отделяли и сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (элюирование 0–100% гексана/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 540,92 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (1S,2R,4S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0401] К раствору (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (13 мг, 0,024 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ, с элюированием от 5 до 100% ацетонитрила в воде с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 451,12 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,45 (td, J = 8,5, 6,4 Гц, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 2H), 5,13 – 5,03 (m, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 2H), 4,73 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,50 – 3,41 (m, 1H), 2,42 (dt, J = 15,8, 7,7 Гц, 1H), 2,01 – 1,84 (m, 1H), 1,52 (dd, J = 7,1, 1,7 Гц, 3H), 1,41 (dd, J = 7,1, 2,7 Гц, 3H).

Пример 53: Получение (1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C53)



Стадия 1: Получение (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-10-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-б][1,2,5]триазонин-4-илбензоата

[0402] К раствору (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-б][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (36,0 мг, 0,067 ммоль), полученного в соответствии с примером 52, в ТГФ (2 мл) добавляли бензойную кислоту (24,5 мг, 0,201 ммоль), диизопропилазодикарбоксилат (40,6 мг, 0,201 ммоль) и трифенилфосфин (53 мг, 0,201 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексана/EtOAc, с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 643,02 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

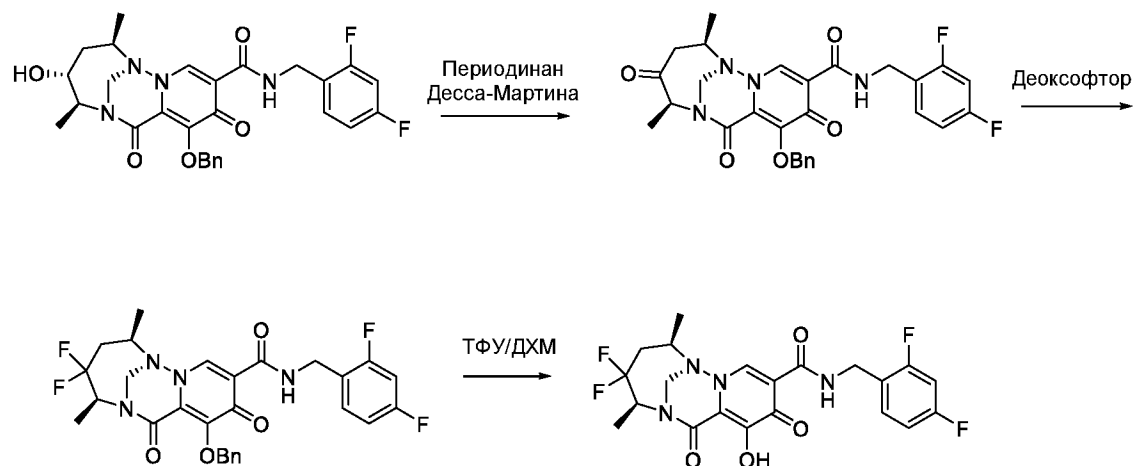
Стадия 2: Получение (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0403] К раствору (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-10-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-4-илбензоата (15 мг, 0,023 ммоль) в MeOH (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли LiOH·H₂O (2,80 мг, 0,117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Смесь промывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки.

Стадии 3-4: Получение (1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0404] (1S,2R,4R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид получали аналогично примеру 52, за исключением того, что (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид использовали вместо (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 451,11 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,50 (s, 1H), 7,46 (dd, J = 8,7, 6,4 Гц, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 2H), 5,13 – 5,03 (m, 1H), 5,03 – 4,91 (m, 2H), 4,72 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,46 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 2,42 (dt, J = 15,7, 7,9 Гц, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 2H), 1,52 (dd, J = 7,0, 1,7 Гц, 3H), 1,41 (dd, J = 7,0, 2,7 Гц, 3H).

Пример 54: Получение (1S,2R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C54)



Стадия 1: Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-4,7,9-триоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10 карбоксамида:

[0405] К раствору (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (60 мг, 0,11 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (94,5 мг, 0,223 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили добавлением 1 н. NaS₂O₃, смесь промывали насыщ. NaHCO₃ и экстрагировали в ДХМ. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексан/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z) 537,09 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

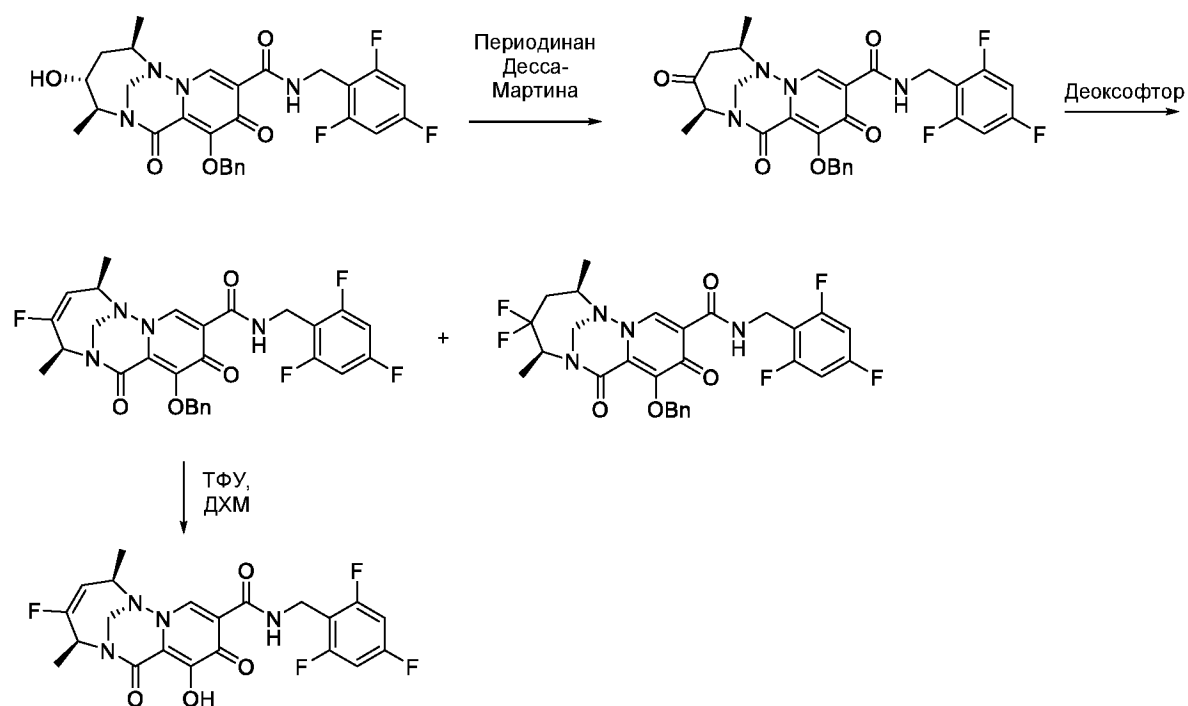
[0406] К раствору (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-4,7,9-триоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (35 мг, 0,065 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) при 0°C добавляли раствор деоксофтора в толуоле (50%, 0,072 мл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество деоксофтора в толуоле (50%, 0,072 мл, 0,20 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре. Через один день к смеси добавляли дополнительное количество деоксофтора в толуоле (50%, 0,072 мл, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 2 недель. Реакцию гасили путем добавления насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексан/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 559,09 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (1S,2R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0407] Раствор (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (13 мг, 0,023 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ, с элюированием от 5 до 100% ацетонитрила в воде с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 469,26

$[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 10,23 (t, $J = 5,7$ Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (td, $J = 8,7, 6,4$ Гц, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 5,06 (dp, $J = 14,1, 7,1$ Гц, 1H), 4,83 – 4,56 (m, 4H), 3,37 (tt, $J = 7,9, 5,1$ Гц, 1H), 2,42 – 2,21 (m, 2H), 1,52 (dd, $J = 7,0, 1,7$ Гц, 3H), 1,44 (dd, $J = 7,3, 2,6$ Гц, 3H).

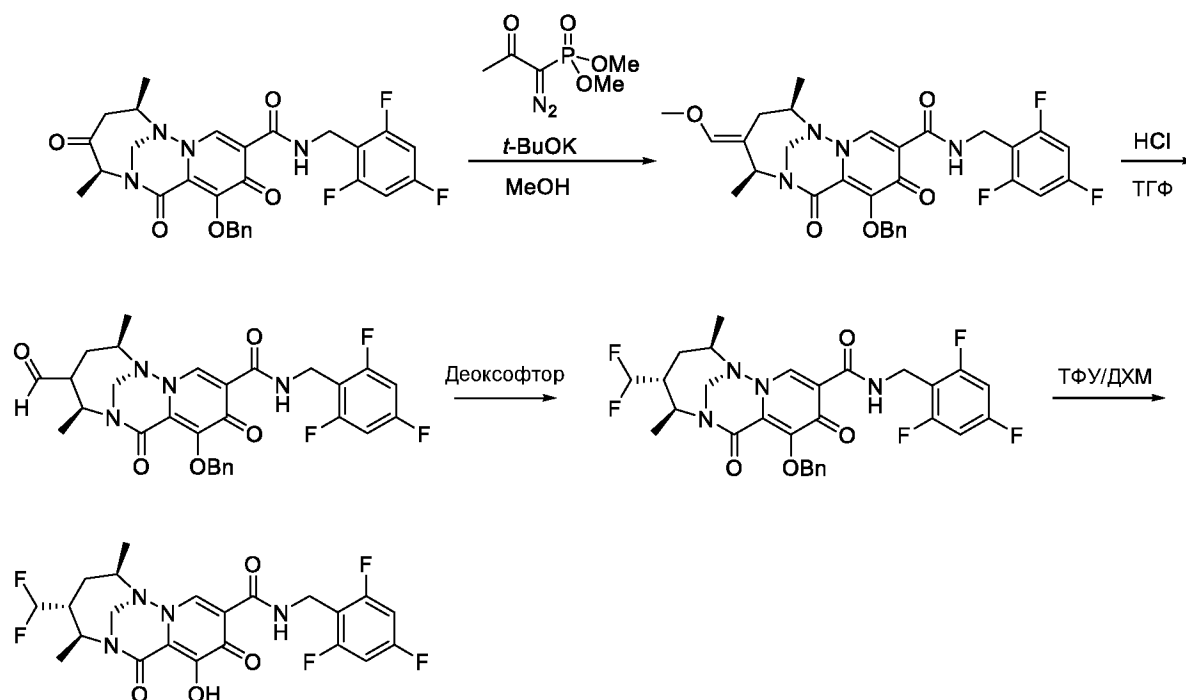
Пример 55: Получение (1S,2R,5S)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C55):



[0408] (1S,2R,5S)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид получали аналогично способу получения примера 54, за исключением того, что (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид использовали вместо (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида, а (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-

диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид был второстепенным продуктом реакции фторирования. МС (m/z) 467,17 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 10,47 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 6,92 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,53 (d, $J = 7,7$ Гц, 1H), 5,33 – 5,14 (m, 2H), 4,79 (d, $J = 14,6$ Гц, 1H), 4,69 (t, $J = 3,5$ Гц, 2H), 3,92 (dq, $J = 6,9, 3,5$ Гц, 1H), 1,49 (dd, $J = 7,3, 1,8$ Гц, 3H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

Пример 56: Получение (1S,2R,4R,5S)-4-(дифторметил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (C56)



Стадия 1: Получение (1S,2R,5S,E)-8-(бензилокси)-4-(метоксиметил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

[0409] К раствору (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-4,7,9-триоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-

карбоксамид (120 мг, 0,22 ммоль) в метаноле (1,5 мл) добавляли 1-диазо-1-диметоксифосфорилпропан-2-он (96 мг, 0,5 ммоль) и трет-бутоксид калия (85 мг, 0,76 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщ. NaHCO₃, экстрагировали EtOAc, органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0–100% гексана/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 583,06 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-4-формил-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

[0410] (1S,2R,5S,E)-8-(бензилокси)-4-(метоксиметилен)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (30 мг, 0,051 ммоль) обрабатывали ТГФ (1,5 мл) и 1 н. HCl (1,5 мл) во флаконе для микроволновой обработки. Затем сосуд герметизировали и нагревали до 55°C в течение 1 дня. Реакцию гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя смесью 0-100% EtOAc/гексан. МС (m/z) 569,07 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-(дифторметил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

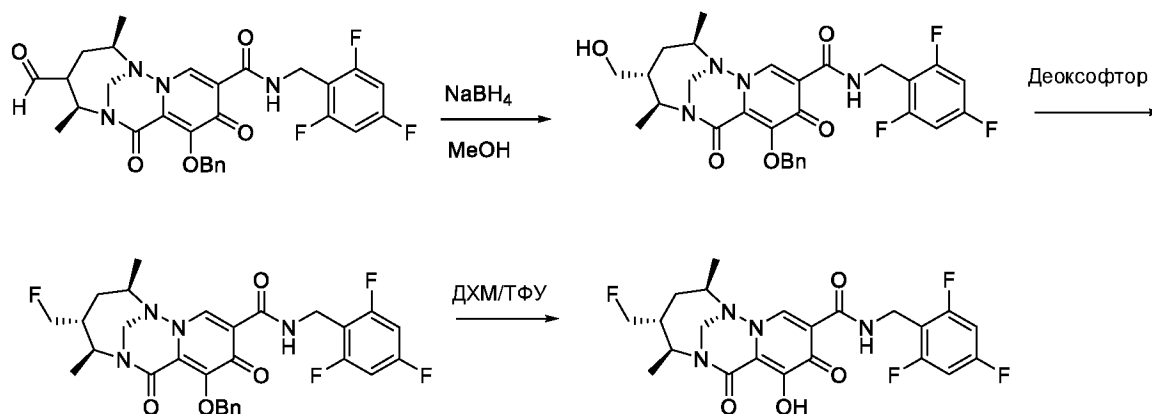
[0411] К раствору (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-4-формил-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-

карбоксамида (15 мг, 0,026 ммоль) в ДХМ (2,0 мл) добавляли деоксофтор в толуоле (50%, 23 мг, 0,053 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0°С в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO₃ медленно при 0°С экстрагировали в ДХМ. Органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, 0–100% EtOAc/гексан с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 591,06 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение (1S,2R,4R,5S)-4-(дифторметил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0412] Раствор (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-(дифторметил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (5 мг, 0,0085 ммоль) в ДХМ (0,5 мл) и ТФУ (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ, с элюированием от 5 до 100% ацетонитрила в воде с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 501,22 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,49 (s, 1H), 6,98 – 6,85 (m, 2H), 6,02 (td, J = 56,0, 2,8 Гц, 1H), 4,83 – 4,59 (m, 5H), 3,72 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 2,47 (td, J = 8,3, 7,7, 2,8 Гц, 1H), 1,68 (dd, J = 6,1, 3,3 Гц, 2H), 1,47 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,42 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 57: Получение (1S,2R,4R,5S)-4-(фторметил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C57)



Стадия 1: Получение (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-(гидроксиметил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

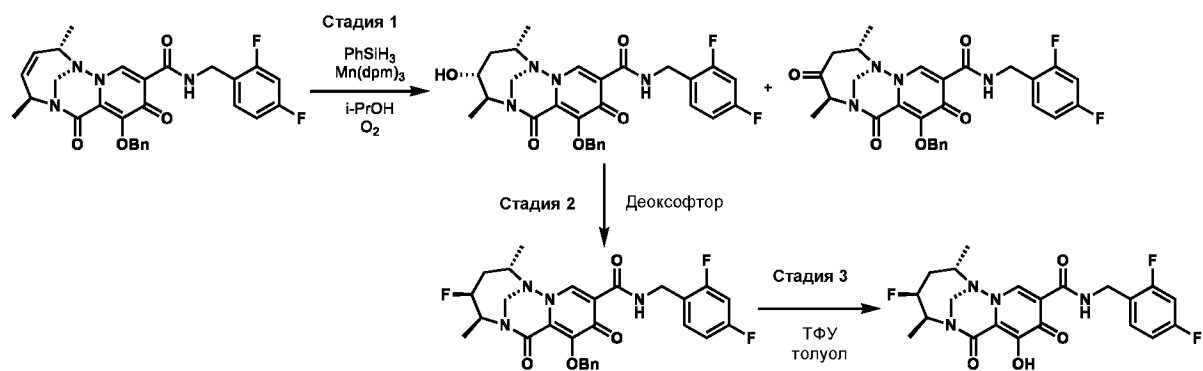
[0413] К раствору (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-4-формил-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (20 мг, 0,035 ммоль) в MeOH (5 мл) при 0 °C добавляли боргидрид натрия (0,65 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. После завершения реакции реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO₃, экстрагировали ДХМ. Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и остаток использовали на следующей стадии без очистки. МС (m/z) 571,22 [M+H]⁺.

Стадии 2-3: Получение (1S,2R,4R,5S)-4-(фторметил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0414] (1S,2R,4R,5S)-4-(фторметил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид получали аналогично примеру 56, за исключением того, что (1S,2R,4R,5S)-8-(бензилокси)-4-(гидроксиметил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-

2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида использовали вместо (1*S*,2*R*,5*S*)-8-(бензилокси)-4-формил-2,5-диметил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (*m/z*) 483,29 [*M*+*H*]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,48 (s, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 2H), 4,87 – 4,72 (m, 2H), 4,69 (d, *J* = 7,3 Гц, 2H), 4,59 – 4,30 (m, 3H), 3,71 – 3,63 (m, 1H), 2,28 (dddd, *J* = 21,6, 16,5, 10,9, 5,9 Гц, 1H), 1,73 (ddd, *J* = 14,5, 10,7, 3,4 Гц, 1H), 1,61 (dd, *J* = 15,5, 3,2 Гц, 1H), 1,42 (dd, *J* = 7,0, 4,4 Гц, 6H).

Пример 58: Получение (1*S*,2*S*,4*S*,5*S*)-*N*-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C58)



Стадия 1: Получение (1*S*,2*S*,4*R*,5*S*)-8-(бензилокси)-*N*-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0415] Раствор (1*S*,2*S*,5*S*)-8-(бензилокси)-*N*-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (0,576 ммоль, 300 мг) из примера 30, в *i*-PrOH (14 мл) барботировали аргоном в течение 10 минут, затем обрабатывали фенилсиланом (2 экв., 1,15 ммоль, 140 мкл) и трис(2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептаниато)марганцем (III) (0,03 экв., 0,017 ммоль, 10,5 мг) и фиксировали с использованием баллона кислорода. Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение ночи, после чего добавляли дополнительное количество фенилсилана (1 экв., 0,576 ммоль, 70 мкл) и трис(2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандионат)марганца(III) (0,03 экв., 0,017 ммоль, 10,5 мг). После перемешивания в течение дополнительных 24 часов реакционную смесь гасили 10% тиосульфатом натрия и экстрагировали в EtOAc (2х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с получением (1S,2S,4R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида и (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-4,7,9-триоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. Спирт МС (m/z) 539,15 [M+H]⁺. Кетон: МС (m/z) 537,07 [M+H]⁺.

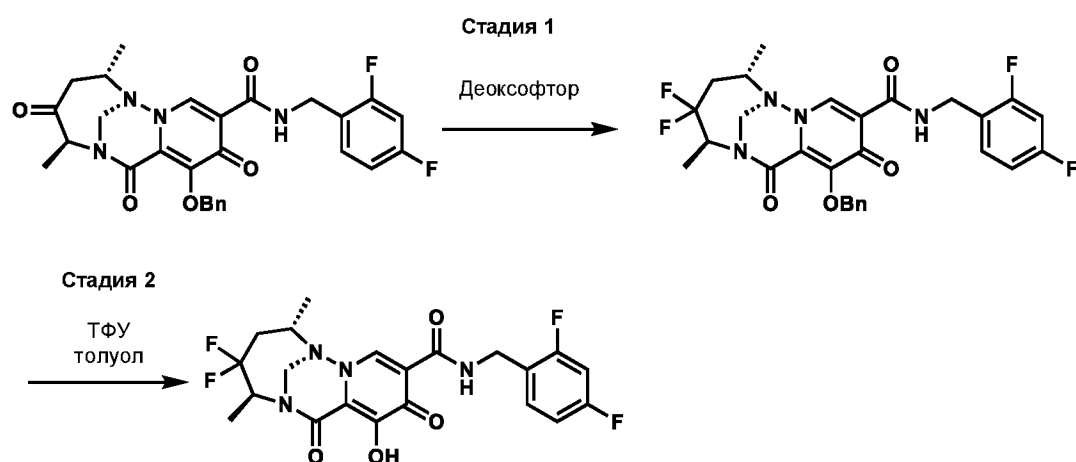
Стадия 2: Получение (1S,2S,4S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0416] Раствор (1S,2S,4R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (0,033 ммоль, 18 мг) в CH₂Cl₂ (0,3 мл) в полипропиленовой трубке обрабатывали [бис(2-метоксиэтил)амино]трифторидом серы (2,7 М в толуоле, 2 экв., 0,067 ммоль, 25 мкл) и герметизировали. После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа реакционную смесь осторожно гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем экстрагировали в EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток переносили непосредственно без дополнительной очистки. МС (m/z) 541,16 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (1S,2S,4S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0417] Раствор неочищенного (1S,2S,4S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4-фтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида обрабатывали толуолом (0,5 мл) и трифторуксусной кислотой (0,5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (10-100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ), затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 451,23 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,47 (s, 1H), 7,44 (td, J = 8,4, 6,3 Гц, 1H), 7,01 – 6,88 (m, 2H), 5,08 (ddd, J = 48,4, 6,7, 5,0 Гц, 1H), 4,97 – 4,89 (m, 1H), 4,89 – 4,75 (m, 2H), 4,63 (s, 2H), 4,01 (ddt, J = 14,6, 7,8, 3,9 Гц, 1H), 2,20 (ddd, J = 16,1, 6,7, 1,8 Гц, 1H), 1,67 (ddd, J = 35,4, 16,1, 11,7 Гц, 1H), 1,42 (dd, J = 7,2, 2,3 Гц, 3H), 1,19 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 59: Получение (1S,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида C(59)



Стадия 1: Получение (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

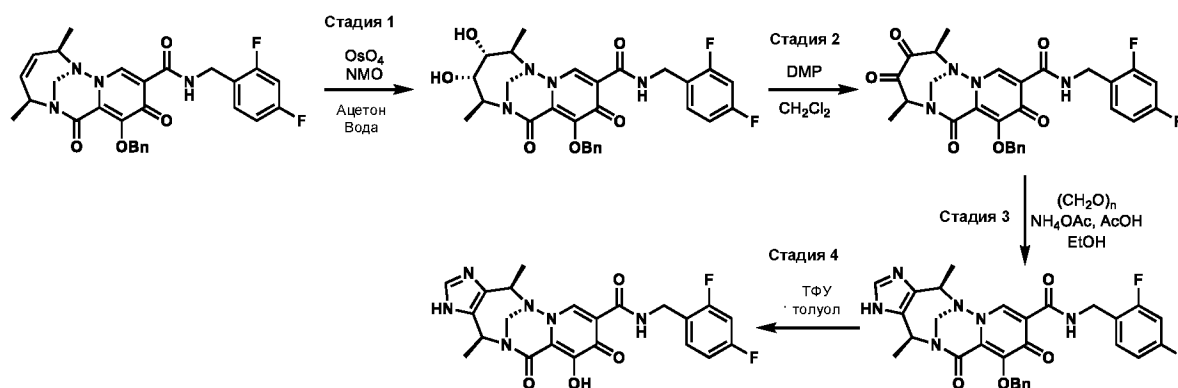
[0418] Раствор (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-4,7,9-триоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (0,065 ммоль, 35 мг), полученного в соответствии с примером 58, в CH₂Cl₂ (0,65 мл) в полипропиленовой трубке обрабатывали [бис(2-метоксиэтил)амино]трифторидом серы (2,7 М в толуоле, 2 экв., 0,13 ммоль, 50 мкл) и герметизировали. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли дополнительное количество [бис(2-метоксиэтил)амино]трифторида серы (2,7 М в толуоле, 2 экв., 0,13 ммоль, 50 мкл). Через 3 часа реакционную смесь осторожно гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем экстрагировали в EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток переносили непосредственно без дополнительной очистки. МС (m/z) 559,10 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (1S,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0419] Раствор неочищенного (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,4-дифтор-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида обрабатывали толуолом (1 мл) и трифторуксусной кислотой (1 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (10-100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ), затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 469,23 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (s,

1H), 7,50 – 7,41 (m, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 5,08 – 4,96 (m, 1H), 4,97 – 4,79 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,04 – 3,92 (m, 1H), 2,41 – 2,10 (m, 2H), 1,45 (dd, J = 7,2, 2,0 Гц, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 60: Получение (4R,5S,13S)-N-(2,4-дифторбензил)-10-гидрокси-4,13-диметил-9,11-диоксо-4,9,11,13-тетрагидро-1H-5,12-метаноимидазо[4,5-g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-8-карбоксамида (С60)



Стадия 1, получение (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3,4-дигидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0420] Раствор (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (0,48 ммоль, 250 мг), полученного в соответствии с примером 29, в ацетоне (10 мл) и воде (1,25 мл) охлаждали до 0°C, затем обрабатывали раствором N-метилморфолина N-оксида (50 масс. % в воде, 1,1 экв., 0,528 ммоль, 110 мкл) и раствором тетроксид осмия (2,5 масс. % в трет-бутаноле, 0,04 экв., 0,019 ммоль, 195 мкл). Реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 дней, затем гасили 10% водным раствором сульфита натрия и экстрагировали в 1/1 EtOAc/н-BuOH (2х). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, затем сушили с сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ). МС (m/z) 555,12 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-3,4,7,9-тетраоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0421] Раствор (1S,2R,3R,4S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-3,4-дигидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (0,283 ммоль, 157 мг) в CH_2Cl_2 (3 мл) обрабатывали периодином Десса-Мартина (3 экв., 0,85 ммоль, 360 мг). Реакционную смесь гасили 10% тиосульфатом натрия, экстрагировали в EtOAc, промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3х) и соевым раствором, затем сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный материал очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH в ДХМ). МС (m/z) 569,18 $[M+H_3O]^+$.

Стадия 3: Получение (4R,5S,13S)-10-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,13-диметил-9,11-диоксо-4,9,11,13-тетрагидро-1H-5,12-метаноимидазо[4,5-g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-8-карбоксамида:

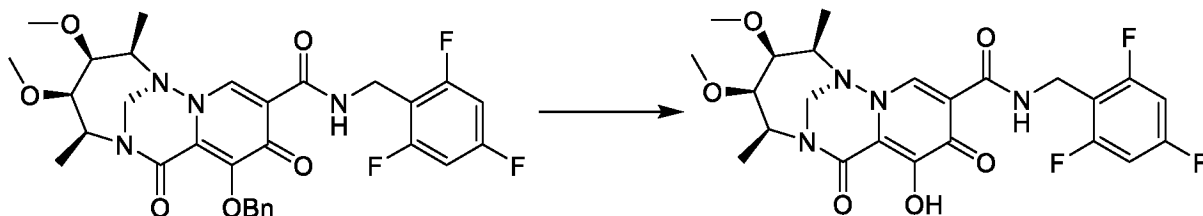
[0422] Раствор (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-3,4,7,9-тетраоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (0,054 ммоль, 30 мг) в EtOH (0,5 мл) обрабатывали параформальдегидом (1,5 экв., 0,082 ммоль, 7,4 мг), ацетатом аммония (3 экв., 0,16 ммоль, 12,6 мг) и уксусной кислотой (0,5 экв., 0,027 ммоль, 1,6 мкл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Затем реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали EtOAc (3х). Объединенные органические слои

сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток переносили на следующую стадию без дополнительной очистки. МС (m/z) 561,23 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Получение (4R,5S,13S)-N-(2,4-дифторбензил)-10-гидрокси-4,13-диметил-9,11-диоксо-4,9,11,13-тетрагидро-1H-5,12-метаноимидазо[4,5-g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-8-карбоксамида:

[0423] Раствор неочищенного (4R,5S,13S)-10-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-4,13-диметил-9,11-диоксо-4,9,11,13-тетрагидро-1H-5,12-метаноимидазо[4,5-g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-8-карбоксамида обрабатывали толуолом (1 мл) и трифторуксусной кислотой (1 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (10-100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ), затем лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 471,21 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,12 (t, $J = 5,3$ Гц, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 1H), 7,01 – 6,90 (m, 2H), 5,86 (q, $J = 7,0$ Гц, 1H), 5,06 (d, $J = 14,9$ Гц, 1H), 4,79 (d, $J = 14,9$ Гц, 1H), 4,59 (d, $J = 6,0$ Гц, 2H), 4,55 – 4,45 (m, 1H), 1,65 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H), 1,60 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H).

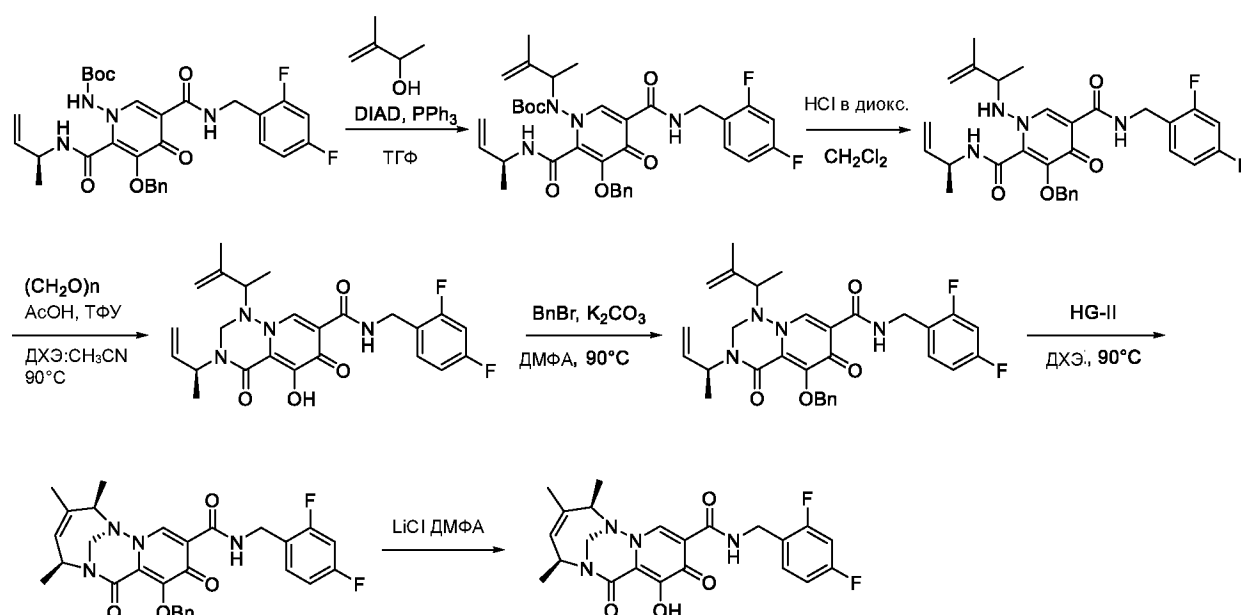
Пример 61: Получение (1S,2R,3S,4R,5S)-8-гидрокси-3,4-диметокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (C61)



[0424] (1S,2R,3S,4R,5S)-8-(бензилокси)-3,4-диметокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-

карбоксамид (20 мг, 0,033 ммоль), полученный аналогично примеру 32, растворяли в CH_3CN (1,2 мл), добавляли MgBr_2 (18,4 мг, 0,1 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10-100% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ), с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z): 511,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,44 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,98 – 6,73 (m, 2H), 4,67 – 4,56 (m, 2H), 4,50 (t, $J = 14,8$ Гц, 2H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,80 (d, $J = 7,1$ Гц, 1H), 3,61 (d, $J = 3,1$ Гц, 1H), 3,46 (d, $J = 8,8$ Гц, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,37 (t, $J = 7,6$ Гц, 6H).

Пример 62: Получение (1S,2R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,3,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C62)



Стадия 1: Получение трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)-(3-метилбут-3-ен-2-ил)карбата:

[0425] трет-бутил-(S)-(3-(бензилокси)-2-(бут-3-ен-2-илкарбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4Н)-ил)карбамат (700 мг, 1,20 ммоль), полученный в соответствии с примером 29, растворяли в ТГФ (6,0 мл). Добавляли 3-метилбут-3-ен-2-ол (186 мг, 2,16 ммоль) и трифенилфосфин (551 мг, 2,10 ммоль). В течение нескольких минут при температуре окружающей среды добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,423 мл, 2,04 ммоль). Через 1 час реакционную смесь концентрировали путем ротационного выпаривания и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (гексан:EtOAc) с получением трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4Н)-ил)(3-метилбут-3-ен-2-ил)карбамата. ЭР/МС: 651,023 (М+Н⁺).

Стадия 2: Получение 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-N5-(2,4-дифторбензил)-1-((3-метилбут-3-ен-2-ил)амино)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида:

[0426] трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4Н)-ил)(3-метилбут-3-ен-2-ил)карбамат (0,780 г, 1,14 ммоль) растворяли в ДХМ (6,0 мл) и хлорид водорода в 1,4-диоксане (4,00 моль/л, 1,42 мл, 5,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством флэш-хроматографии (гексан:EtOAc) с получением 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-N5-(2,4-дифторбензил)-1-((3-метилбут-3-ен-2-ил)амино)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида. ЭР/МС: 551,183 (М+Н⁺).

Стадия 3: Получение 3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-1-(3-метилбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-тиrido[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0427] 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-N5-(2,4-дифторбензил)-1-((3-метилбут-3-ен-2-ил)амино)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамид (0,630 г, 1,14 ммоль) растворяли в 1:1 ДХЭ:АСN (3,0 мл). В раствор добавляли параформальдегид (309 мг, 3,43 ммоль), уксусную кислоту (0,463 мл, 8,01 ммоль) и трифторуксусную кислоту (0,443 мл, 5,72 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение ночи (~12 часов). Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и большую часть времени концентрировали на роторном испарителе. Полученный остаток гасили насыщ. водн. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (1 x 20 мл), затем сушили сульфатом натрия перед концентрацией путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (гексан:EtOAc) с получением 3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-1-(3-метилбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида. ЭР/МС: 473,252 (M+H⁺).

Стадия 4. Получение 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-1-(3-метилбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0428] 3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-5-гидрокси-1-(3-метилбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (117 мг, 0,247 ммоль) растворяли в ДМФА (2,5 мл). Добавляли карбонат калия (0,205 г, 0,00148 моль), а затем бензилбромид (0,106 г, 0,617 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разбавляли водой (5 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили сульфатом натрия и концентрировали путем ротационного выпаривания. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (гексан:EtOAc) с получением 5-(бензилокси)-

3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-1-(3-метилбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида. ЭР/МС: 563,183 (M+H+).

Стадия 5: Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,3,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

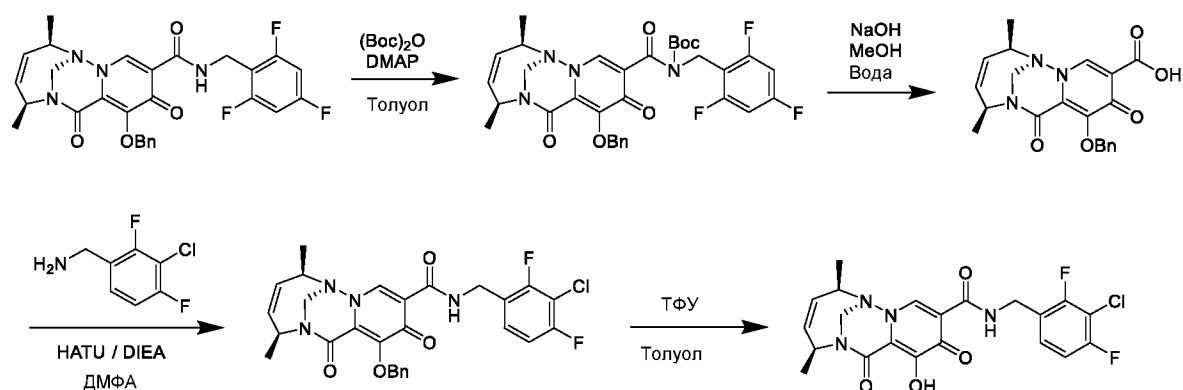
[0429] 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-1-(3-метилбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (0,117 г, 0,207 ммоль) растворяли в ДХЭ (6 мл) и добавляли катализатор Ховейда-Граббса 2-го поколения (51,9 мг, 0,0828 ммоль). Смесь барботировали три раза, затем нагревали до 90°C в течение ночи (~12 ч). Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали путем ротационного выпаривания. Очистка посредством флэш-хроматографии (гексан:EtOAc) обеспечивала (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,3,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. ЭР/МС: 535,102 (M+H+).

Стадия 6: Получение (1S,2R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,3,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0430] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,3,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (3,10 мг, 5,80 мкмоль) растворяли в ДМФА (500 мкл) и добавляли хлорид лития (7,00 мг, 165 мкмоль). Реакционную смесь нагревали в течение ночи при 90°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ (вод:ACN с 0,1% ТФУ) с получением (1S,2R,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,3,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. ЭР/МС: 445,213 (M+H+). 1H ЯМР (400 МГц,

ацетонитрил-d₃) δ 10,17 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,41 (q, J = 9,0, 8,3 Гц, 1H), 7,09 – 6,80 (m, 2H), 5,51 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 5,15 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 5,07 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,72 – 4,40 (m, 3H), 3,83 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 1,86 – 1,68 (m, 3H), 1,28 (dd, J = 15,0, 7,0 Гц, 6H). ЯМР 19F (376 МГц, ацетонитрил-d₃) δ -114,02 (p, J = 7,8, 7,4 Гц), -115,37 – -118,64 (m).

Пример 63: Получение (1S,2R,5S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (С63)



Стадия 1: Получение трет-бутил-((1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбонил)(2,4,6-трифторбензил)карбамата:

[0431] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (837 мг, 1,55 ммоль) растворяли в толуоле (12 мл) при комн. темп. Последовательно добавляли DMAP (570 мг, 4,66 ммоль) и (BOC)₂O (1,355 г, 6,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при перемешивании при 110°C в течение 2 ч., а затем концентрировали досуха. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем 0–100% EtOAc/Hex с получением продукта. МС (m/z): 639,2 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоновой кислоты:

[0432] Трет-бутил-((1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбонил)(2,4,6-трифторбензил)карбамат (635 мг, 0,994 ммоль) растворяли в MeOH (12 мл), а затем добавляли воду (6 мл). Затем по капле добавляли NaOH (1M, 3,5 мл, 3,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и подкисляли до pH = 3 с использованием 1 н. HCl. Для экстракции добавляли EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли и промывали солевым раствором (50 мл). Органическую фазу отделяли и сушили над Na₂SO₄. После фильтрации и концентрирования получали неочищенный продукт, который очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с 0–100% ацетонитрила в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. МС (m/z): 396,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

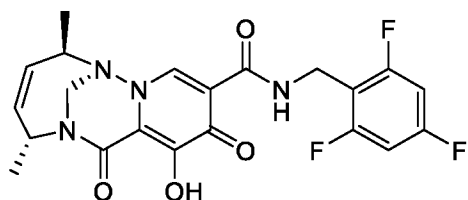
[0433] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоновую кислоту (13 мг, 0,0329 ммоль) растворяли в ДМФА (1 мл) при комн. темп. В атмосфере аргона добавляли DIEA (17 мг, 0,132 ммоль). Полученную реакционную смесь охлаждали до 0⁰C. Затем добавляли HATU (18,8 мг, 0,0493 ммоль). Затем полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К данной реакционной смеси добавляли раствор (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина (8,76 мг, 0,0493 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Реакционную смесь затем перемешивали при

комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и обрабатывали смесью насыщенного водного раствора NH₄Cl (10 мл) и воды (10 мл). Затем органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Затем органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью 0-100% EtOAc/гексаны с получением продукта. МС (m/z): 555,2 [M+H]⁺.

Стадия 4. Получение (1S,2R,5S)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида:

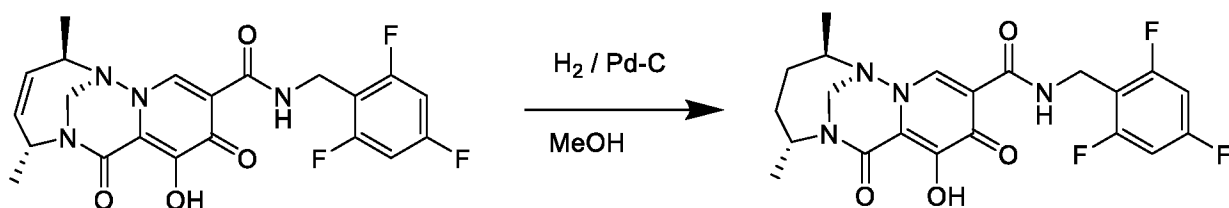
[0434] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро- 1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (17 мг, 0,0306 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл) при комн. темп. ТФУ (2 мл) осторожно добавляли при перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. Лиофилизация обеспечивала продукт МС (m/z): 465,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 10,26 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,38 (td, J = 8,4, 6,1 Гц, 1H), 7,10 (td, J = 8,7, 1,8 Гц, 1H), 5,66 (dt, J = 11,4, 2,4 Гц, 1H), 5,46 – 5,31 (m, 2H), 5,02 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,64 (m, 2H), 4,58 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,84 (tq, J = 6,7, 3,6 Гц, 1H), 1,35 (dd, J = 7,1, 2,3 Гц, 6H).

Пример 64: Получение (1S,2R,5R)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида (C64)



[0435] (1S,2R,5R)-8-гидроксн-2,5-днметнл-7,9-дноксо-N-(2,4,6-трнфторбензнл)-2,5,7,9-тетрагндрн-1,6- метанопнрндо[1,2-b][1,2,5]тнрнзоннн-10-карбоксамнд полнчальн аналогнчно прнмеру 24, за нсклнченнем нспользованнн (R)-бнт-3-ен-2-амннн гндроклорнда вместо (S)-бнт-3-ен-2-амннн гндроклорнда на стаднн 4. МС (m/z): 449,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 10,31 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 5,80 (ddd, J = 11,7, 2,7, 1,9 Гц, 1H), 5,45 (ddd, J = 11,7, 4,1, 2,4 Гц, 1H), 4,82 – 4,55 (m, 4H), 4,32 (dt, J = 7,4, 5,0, 2,5 Гц, 1H), 4,01 (ddt, J = 6,8, 4,5, 2,2 Гц, 1H), 1,79 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 1,40 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

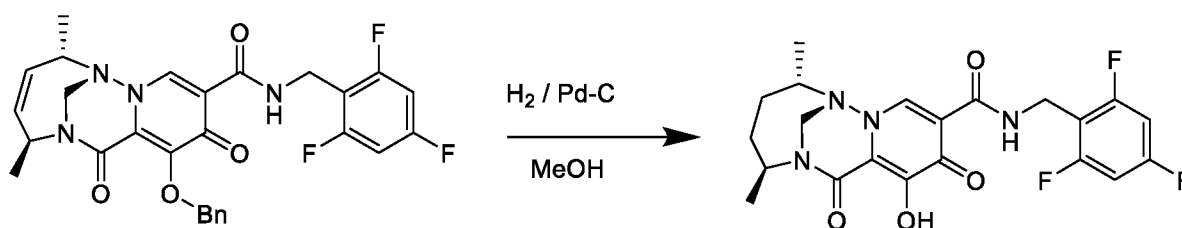
Прнмер 65: Полнчение (1S,2R,5R)-8-гндроксн-2,5-днметнл-7,9-дноксо-N-(2,4,6-трнфторбензнл)-2,3,4,5,7,9-гексагндрн-1,6-метанопнрндо[1,2-b][1,2,5]тнрнзоннн-10-карбоксамнда (С65)



[0436] (1S,2R,5R)-8-Гндроксн-2,5-днметнл-7,9-дноксо-N-(2,4,6-трнфторбензнл)-2,5,7,9-тетрагндрн-1,6- метанопнрндо[1,2-b][1,2,5]тнрнзоннн-10-карбоксамнд (25 мг, 0,0558 ммоль), полнченнн в соотвстннн с прнмером 64, растворялн в МсОН (10 мл). Днбавлялн Pd-C (10%) (12 мг). Гндрогеноннз выполннлн с нспользованнем баллона Н₂ при комн. темп. в теченне 7 ч. Реакцноннун смеся фнльтровальн черз целнт. Фнльтрат собнральн и концентрнровальн досуха. Остаток поглнщальн с нспользованнем МсОН и очнщальн посредством обращенно-фазовоу прнпаратнвноу ВЭЖХ с граднентом 0–100%

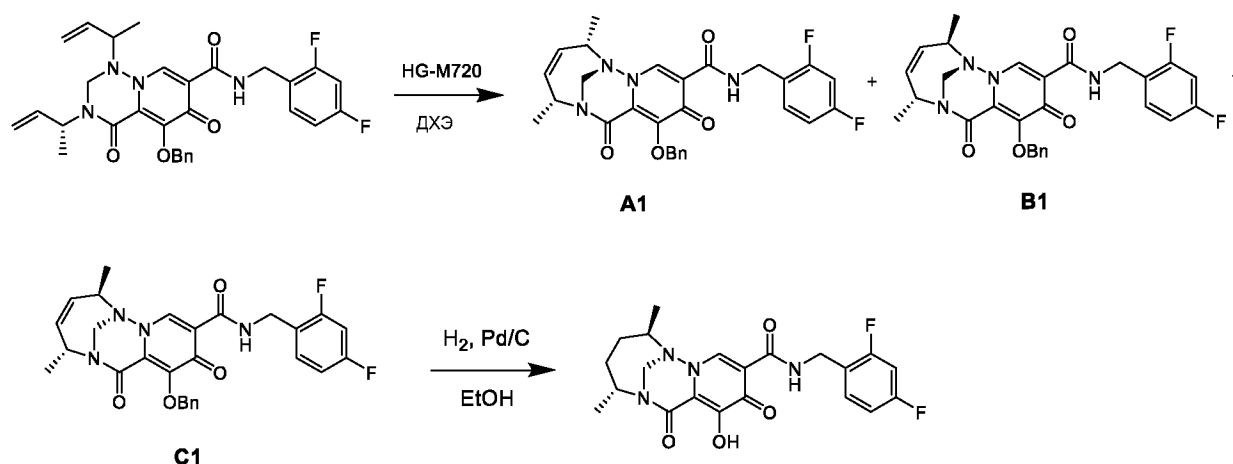
CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. Лиофилизация обеспечивала продукт МС (m/z): 451,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 10,30 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,75 – 4,51 (m, 4H), 3,60 – 3,42 (m, 1H), 3,00 (dq, J = 12,2, 6,4 Гц, 1H), 1,59 – 1,76 (m, 4H), 1,73 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 66: Получение (1R,2S,5S)-8-гидроксидиметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C66)



[0437] (1R,2S,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (16 мг, 0,0297 ммоль), полученный в соответствии с примером 24, растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли Pd-C (10%) (12 мг). Гидрогенолиз выполняли с использованием баллона H₂ при комн. темп. в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. Лиофилизация обеспечивала продукт МС (m/z): 451,2 [M+H]. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 10,30 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,75 – 4,51 (m, 4H), 3,60 – 3,42 (m, 1H), 3,00 (dq, J = 12,2, 6,4 Гц, 1H), 1,59 – 1,76 (m, 4H), 1,73 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,30 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

Пример 67: Получение (1S,2R,5R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидроксидиметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C67):



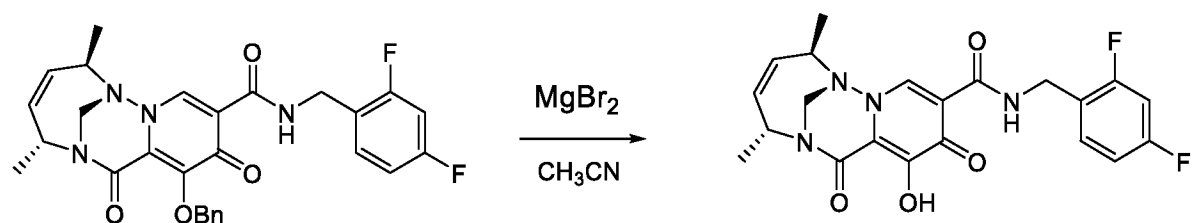
Стадия 1: Получение (1R,2S,5R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (A1), (1R,2R,5R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (B1) и (1S,2R,5R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C1):

[0438] 5-(бензилокси)-3-((R)-бут-3-ен-2-ил)-1-(бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (390 мг, 0,711 ммоль), полученный аналогично примеру 29, за исключением использования (R)-бут-3-ен-2-амин вместо (S)-бут-3-ен-2-амин, растворяли в дихлорметане (60 мл) при комнатной температуре. Аргон барботировали через реакционный раствор в течение 20 мин. Затем добавляли катализатор HG-M720 (44,5 мг, 0,071 ммоль) при перемешивании. Продувку аргоном продолжали в течение 10 мин. Затем реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере аргона в течение 24 часов. Полученную реакционную смесь затем концентрировали досуха. Неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем 0–100% EtOAc/Hex с получением трех диастереомеров. МС (m/z): 521,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (1S,2R,5R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0439] (1S,2R,5R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (10 мг, 0,019 ммоль) растворяли в EtOH (3 мл) и добавляли 10% Pd-C (4 мг, 0,0038 ммоль). Гидрогенолиз выполняли с использованием баллона H₂ при комн. темп. в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 50–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. МС (m/z): 433,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,33 (d, J = 30,5 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 19,1 Гц, 1H), 7,43 (td, J = 9,2, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,06 – 6,85 (m, 2H), 4,71 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 5,8 Гц, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,51 (ddt, J = 11,2, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 3,31-3,01 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,93 – 1,66 (m, 6H), 1,30 (p, J = 6,6 Гц, 3H).

Пример 68: Получение (1R,2R,5R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C68)



[0440] (1R,2R,5R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (21 мг, 0,04 ммоль), полученный в соответствии с примером 67, растворяли в CH₃CN (2 мл),

добавляли MgBr_2 (22,3 мг, 0,22 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч.

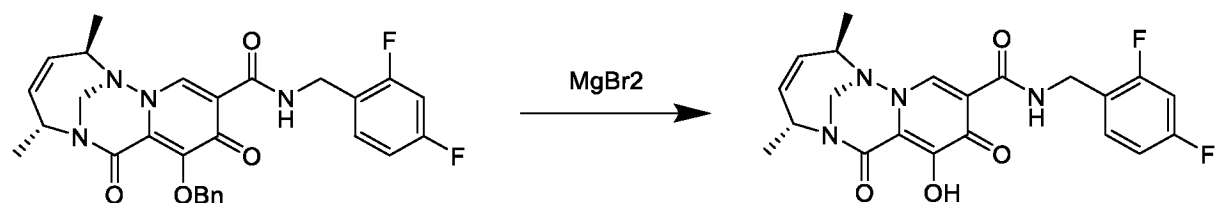
Реакционную смесь гасили водой (1 мл) с образованием прозрачного раствора,

фильтровали и остаток поглощали в MeOH и очищали с обращенно-фазовой

препаративной ВЭЖХ с 50–100% CH_3CN в воде с получением необходимого продукта.

МС (m/z): 431,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,28 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,44 (q, $J = 9,1, 8,4$ Гц, 1H), 6,98 (tt, $J = 10,9, 3,1$ Гц, 2H), 5,69 – 5,54 (m, 1H), 5,47 – 5,26 (m, 2H), 4,94 (d, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,73 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J = 5,7$ Гц, 3H), 1,36 (d, $J = 7,2$ Гц, 3H), 1,03 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 69: Получение (1S,2R,5R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксиамида (C69)



[0441] (1S,2R,5R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6- метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксиамид (8 мг, 0,015 ммоль), полученный в соответствии с примером 67, растворяли в CH_3CN (2 мл), добавляли MgBr_2 (6,2 мг, 0,034 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч.

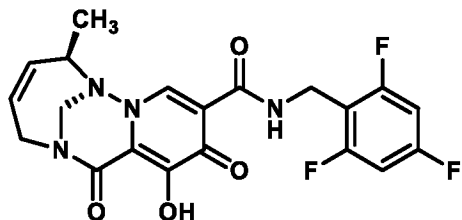
Реакционную смесь гасили водой (1 мл) с образованием прозрачного раствора,

фильтровали и остаток поглощали MeOH и очищали обращенно-фазовой препаративной

ВЭЖХ с 50–100% CH_3CN в воде с получением необходимого продукта. МС (m/z): 431,1

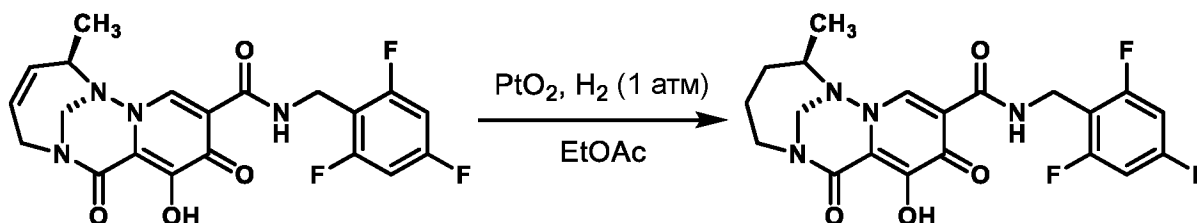
$[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,44 (d, $J = 9,2$ Гц, 1H), 7,44 (h, $J = 6,6$ Гц, 1H), 6,98 (dt, $J = 13,7, 4,9$ Гц, 2H), 5,89 – 5,72 (m, 1H), 5,55 – 5,33 (m, 1H), 4,83 – 4,67 (m, 2H), 4,66 – 4,52 (m, 2H), 4,33 (ddd, $J = 8,8, 5,6, 3,2$ Гц, 1H), 4,23 – 3,90 (m, 1H), 1,80 (d, $J = 7,5$ Гц, 3H), 1,41 (d, $J = 7,0$ Гц, 3H).

Пример 70: Получение (1S,2R)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C70)



[0442] (1S,2R)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид получали аналогично примеру 24, за исключением использования хлорида аллиламмония вместо гидрохлорида (S)-бут-3-ен-2-амин на стадии 4. ES/MS (m/z): 435,199 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,19 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 6,85 (t, $J = 8,6$ Гц, 2H), 5,74 (dq, $J = 11,7, 2,8$ Гц, 1H), 5,43 (ddt, $J = 11,8, 3,6, 2,2$ Гц, 1H), 4,95 (dq, $J = 18,4, 2,9$ Гц, 1H), 4,84 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 4,70 (d, $J = 14,3$ Гц, 1H), 4,64 – 4,57 (m, 2H), 3,92 – 3,74 (m, 2H), 1,36 (d, $J = 6,8$ Гц, 3H).

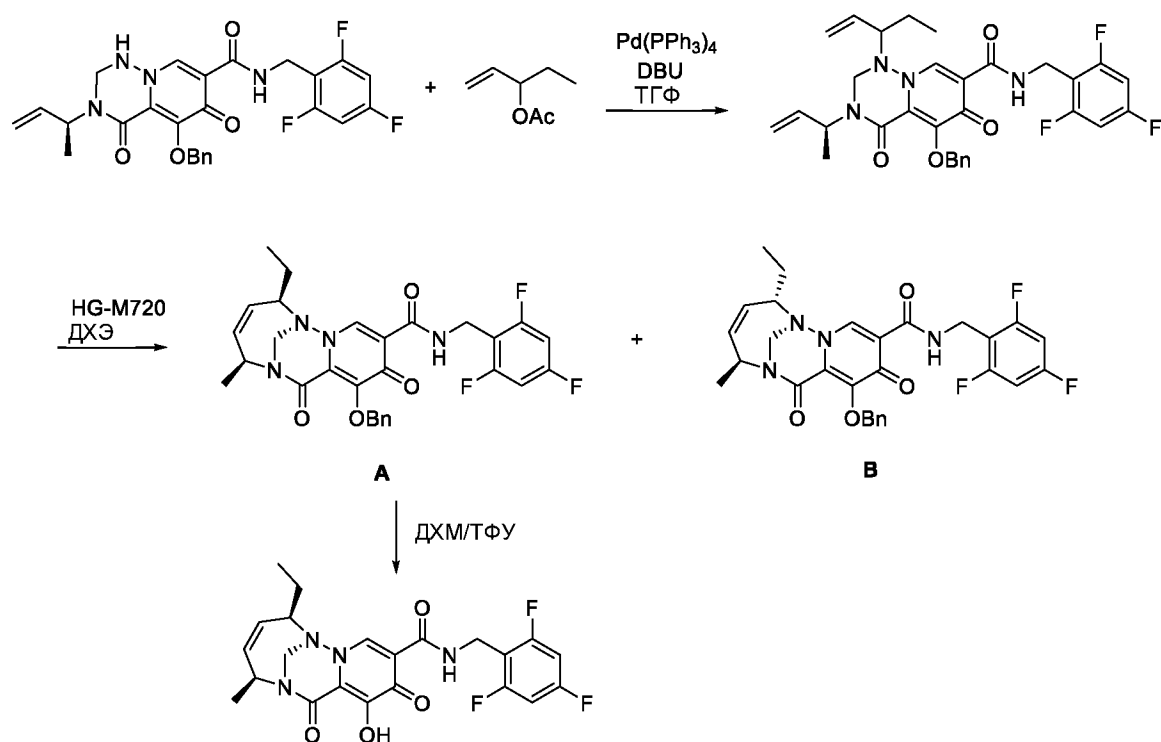
Пример 71: Получение (1S,2R)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C71)



[0443] Во флакон добавляли (1S,13R)-6-гидрокси-13-метил-5,8-диоксо-N-[(2,4,6-трифторфенил)метил]-1,2,9-триазатрицикло[7.4.1.0^{2,7}]тетрадека-3,6,11-триен-4-карбоксамида (37,6 мг, 0,086 ммоль, 1,0 экв.), полученный в соответствии с примером 70,

оксид платины (IV) (1 мг, 4,3 мкмоль, 5 моль %) и этилацетат (1,5 мл). Затем флакон оснащали водородом, и водород барботировали через реакционную смесь в течение 5 минут. Реакционную смесь оставляли в атмосфере водорода в течение 39 часов, после чего серую суспензию фильтровали и летучие вещества удаляли в вакууме, а полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0–100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% модификатора ТФУ) с получением (1S,2R)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. ES/MS (m/z): 437,168 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,20 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 6,66 (t, J = 8,1 Гц, 2H), 4,76 – 4,58 (m, 3H), 4,49 – 4,36 (m, 2H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 3,05 (dt, J = 13,4, 6,5 Гц, 1H), 1,98 (q, J = 5,5 Гц, 2H), 1,74 (q, J = 5,0 Гц, 2H), 1,35 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Пример 72: Получение (1S,2R,5S)-2-этил-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C72):



Получение 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-1-(пент-1-ен-3-ил)-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0444] К раствору (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (500 мг, 0,976 ммоль), полученного в соответствии с примером 46, в ТГФ добавляли 1-этилацетат (625 мг, 4,88 ммоль), 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (1,5 г, 9,76 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (225 мг, 0,195 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексана/EtOAc. МС (m/z) 581,19 [M+H]⁺.

Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-этил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (A) и (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-этил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (B):

[0445] Раствор (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (60 мг, 0,103 ммоль) в ДХЭ (8 мл), подвергали дегазации с использованием Ag в течение 5 мин. К смеси добавляли кат. катализатор Ховейда-Граббса II M720 (6,5 мг, 0,013 ммоль) и смесь барботировали Ag в течение 10 мин. Затем реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексан/EtOAc с получением (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-этил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**A**) в качестве основного продукта и (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-этил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-

тетрагидро- 1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**B**) в качестве второстепенного продукта.

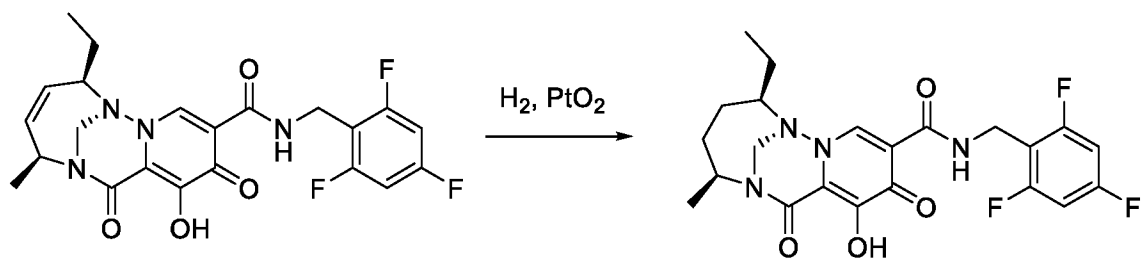
[0446] *(1S,2R,5S)*-8-(бензилокси)-2-этил-5-метил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**A**): МС (*m/z*) 553,06 [M+H]⁺.

[0447] *(1S,2S,5S)*-8-(бензилокси)-2-этил-5-метил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**B**): МС (*m/z*) 553,05 [M+H]⁺.

Получение *(1S,2R,5S)*-2-этил-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

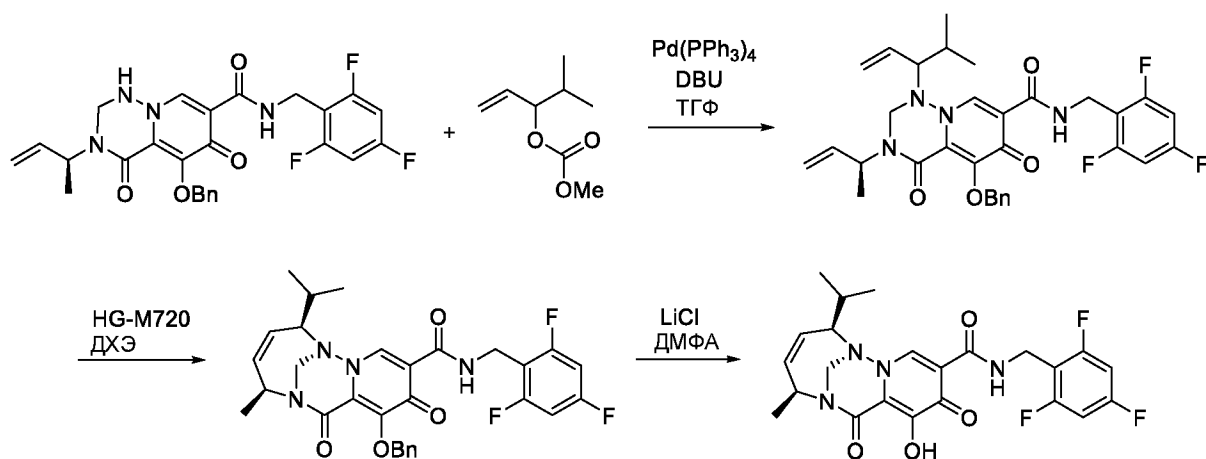
[0448] Раствор *(1S,2R,5S)*-8-(бензилокси)-2-этил-5-метил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (15 мг, 0,0258 ммоль) в ДХМ (1 мл) и ТФУ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ, 5–100% ацетонитрила в воде с получением указанного в заголовке продукта. МС (*m/z*) 462,21 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,43 (s, 1H), 7,01 – 6,84 (m, 2H), 5,77 (dt, *J* = 11,6, 2,4 Гц, 1H), 5,58 – 5,46 (m, 1H), 5,42 (dt, *J* = 7,5, 2,8 Гц, 1H), 5,08 (d, *J* = 14,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,56 (m, 3H), 3,76 (dp, *J* = 6,7, 3,4 Гц, 1H), 1,88 – 1,59 (m, 2H), 1,39 (d, *J* = 7,3 Гц, 3H), 1,08 (t, *J* = 7,3 Гц, 3H).

Пример 73: Получение *(1S,2R,5S)*-2-этил-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C73)



[0449] К раствору (1S,2R,5S)-2-этил-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (5 мг, 0,011 ммоль), полученного в соответствии с примером 72, в EtOH (2 мл) добавляли PtO₂ (1 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере баллона с H₂ в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ, 5–100% ACN/H₂O, содержащей 0,1% ТФУ, с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 465,24 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,44 (s, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 4,80 – 4,52 (m, 5H), 3,24 (t, J = 7,1 Гц, 1H), 2,04 (dt, J = 14,3, 6,9 Гц, 1H), 1,97 – 1,66 (m, 3H), 1,63 – 1,43 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,19 (t, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 74: Получение (1S,2R,5S)-8-гидрокси-2-изопропил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C74):



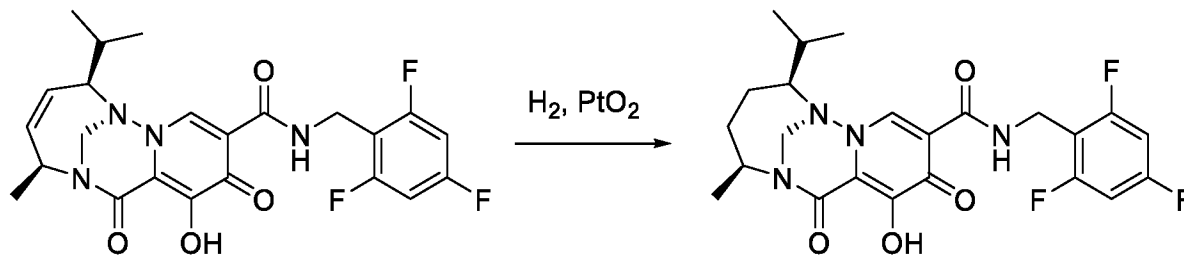
Получение (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-изопропил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0450] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-изопропил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид получали аналогично (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-этил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамиду в примере 72, за исключением того, что вместо пент-1-ен-3-илацетата использовали метил(4-метилпент-1-ен-3-ил)карбонат. МС (m/z) 567,08 [M+H]⁺.

Получение (1S,2R,5S)-8-гидрокси-2-изопропил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

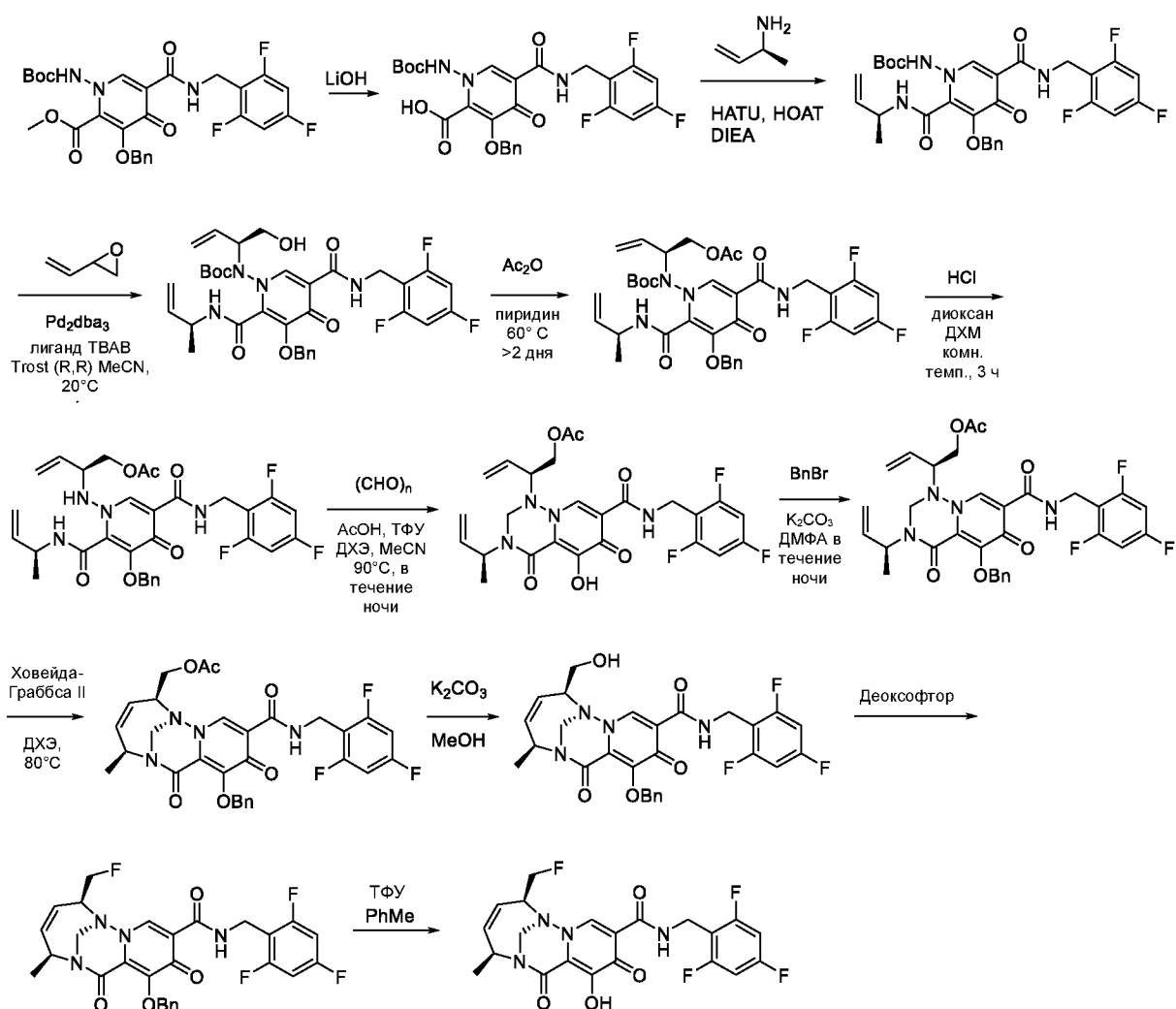
[0451] Реакционную смесь (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2-изопропил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (10 мг, 0,017 ммоль) и хлорида лития (7,5 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (1 мл) нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, раствор очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ, с элюированием от 5 до 100% ацетонитрила/воды с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 477,21 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,42 (s, 1H), 6,95 – 6,86 (m, 2H), 5,83 (dt, J = 11,7, 2,4 Гц, 1H), 5,56 (dt, J = 11,8, 3,1 Гц, 1H), 5,42 (dtd, J = 9,9, 7,0, 4,1 Гц, 1H), 5,05 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 3H), 3,67 (p, J = 3,3 Гц, 1H), 2,00 (dtq, J = 10,4, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 1,39 (d, J = 7,3 Гц, 3H), 1,17 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 0,92 (d, J = 7,0 Гц, 3H).

Пример 75: Получение (1S,2S,5S)-8-гидрокси-2-изопропил-5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C75):



[0452] (1S,2S,5S)-8-гидрокси-2-изопропил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида синтезировали аналогично способу примера 73, за исключением того, что (1S,2R,5S)-8-гидрокси-2-изопропил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида использовали вместо (1S,2R,5S)-2-этил-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 479,21 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,43 (s, 1H), 6,91 (t, $J = 8,4$ Гц, 2H), 4,82 – 4,53 (m, 5H), 2,89 (d, $J = 10,0$ Гц, 1H), 2,11 – 1,98 (m, 2H), 1,94 (dp, $J = 16,1, 4,4, 3,9$ Гц, 1H), 1,73 (dt, $J = 14,7, 10,2$ Гц, 1H), 1,44 (ddd, $J = 14,8, 11,0, 3,1$ Гц, 1H), 1,30 (dd, $J = 10,4, 6,6$ Гц, 6H), 0,97 (s, 3H).

Пример 76: Получение (1S,2S,5S)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C76)



Стадия 1: Синтез 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты:

[0453] Метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (5,9 г, 10,5 ммоль) растворяли в 100 мл MeOH и 20 мл воды, добавляли гидроксид лития (1,26 г, 52,5 ммоль) при комнатной температуре, затем нагревали до 60°C в течение ночи, затем 70°C в течение 8 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0° , добавляли 2 н. HCl для доведения pH до 3. Реакционную неочищенную смесь концентрировали. Добавляли 100 мл EtOAc . Осадок фильтровали и промывали водой (30 мл 2х). Твердое вещество высушивали на вакууме с получением 4,82 г 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты.

Стадия 2: Синтез трет-бутил-(S)-(3-(бензилокси)-2-(бут-3-ен-2-илкарбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)карбамата:

[0454] 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту (5,2 г, 9,5 ммоль) и HCl соль (2S)-бут-3-ен-2-амин (1,23 г, 11,4 ммоль) растворяли в безводном ДМФА (500 мл), охлаждали до 0°C. Добавляли HATU (4,3 г, 11,4 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (388 мг, 2,85 ммоль), а затем DIEA (4,96 мл, 28,5 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при 0°C. Через 10 минут реакция завершилась. Реакционную смесь выливали в ледяную воду, экстрагировали EtOAc (400 мл 2х). Органические слои концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (20–70%) с получением трет-бутил-(S)-(3-(бензилокси)-2-(бут-3-ен-2-илкарбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)карбамата. МС (m/z) 601,2 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)((S)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)карбамата:

[0455] Трет-бутил-(S)-(3-(бензилокси)-2-(бут-3-ен-2-илкарбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)карбамат (5,09 г, 8,48 ммоль) растворяли в 500 мл безводного MeCN, добавляли тетрабутиламмония бромид (5,46 г, 17 ммоль) с последующим добавлением лиганда (R,R)-DACH naphthyl Trost (804 мг, 1,02 ммоль) и трис(дифенилиденацетон)дипалладия (439 мг, 0,424 ммоль). Продували Ar в течение 10 минут, затем по капле добавляли монооксид бутадиена (1,71 мл, 21,2 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов.

Реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (30–70%) с получением трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-

ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)((S)-1-гидроксibут-3-ен-2-ил)карбамата. МС (m/z) 671,3 $[M+H]^+$.

Стадия 4. Синтез (S)-2-((3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-илацетата:

[0456] Трет-бутил-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)((S)-1-гидроксibут-3-ен-2-ил)карбамат (1,54 г, 2,29 ммоль) растворяли в пиридине (30 мл) и добавляли уксусный ангидрид (3,25 мл, 34,4 ммоль) и 1-гидрокси-7-азабензотриазол (388 мг, 2,85 ммоль) с последующим добавлением DMAP (560 мг, 4,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 дней. Реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (40–70%) с получением (S)-2-((3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-илацетата. МС (m/z) 713,4 $[M+H]^+$.

Стадия 5: Синтез (S)-2-((3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)амино)бут-3-ен-1-илацетата:

[0457] (S)-2-((3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4H)-ил)(трет-бутоксикарбонил)амино)бут-3-ен-1-илацетат (1,13 г, 2,29 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), добавляли 4 н. HCl в диоксане (4 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакцию завершали. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (40–80%) с получением (S)-2-((3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-

ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4Н)-ил)амино)бут-3-ен-1-илацетата. МС (m/z) 613,3 $[M+H]^+$.

Стадия 6: Синтез (S)-2-(3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)бут-3-ен-1-илацетата:

[0458] (S)-2-(3-(бензилокси)-2-(((S)-бут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)пиридин-1(4Н)-ил)амино)бут-3-ен-1-илацетат (405 мг, 0,66 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (17 мл) и ацетонитриле (17 мл), добавляли параформальдегид (60 мг, 1,98 ммоль). Затем в реакционную смесь добавляли уксусную кислоту (0,265 мл, 4,63 ммоль) и ТФУ (0,253 мл, 3,31 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 20 часов. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (40–100%) с получением (S)-2-(3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)бут-3-ен-1-илацетата. МС (m/z) 535,2 $[M+H]^+$.

Стадия 7. Синтез (S)-2-(5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)бут-3-ен-1-илацетата:

[0459] (S)-2-(3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)бут-3-ен-1-илацетат (163 мг, 0,3 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли K_2CO_3 (208 мг, 1,5 ммоль) с последующим добавлением бромметилбензола (0,072 мл, 0,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь экстрагировали с использованием EtOAc и насыщ.

раствора NaHCO_3 . Органические слои концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (40–100%) с получением (S)-2-(5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)бут-3-ен-1-илацетата. МС (m/z) 625,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: Синтез ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетата:

[0460] (S)-2-(5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-7-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-1-ил)бут-3-ен-1-илацетат (210 мг, 0,336 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтаноле (17 мл), добавляли каталитическое соединение Ховеяда-Граббса 2-го поколения (42 мг, 0,067 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 6 часов. Неочищенную реакционную смесь концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (40–100%) с получением ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетата. МС (m/z) 597,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 9: Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

[0461] ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетат (135 мг, 0,226 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл), добавляли K_2CO_3 (93,8 мг, 0,679 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К неочищенной реакции добавляли EtOAc. Переносили в отдельную

воронку, чтобы дважды промыть органический слой. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (60–100%) с получением (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 555,3 $[M+H]^+$.

Стадия 10: Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(фторметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0462] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (24 мг, 0,05 ммоль) растворяли в ДХМ (1,5 мл), охлаждали на ледяной бане. Добавляли деоксофтор (50% в толуоле, 2,7 М, 0,39 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C, затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов. Медленно добавляли насыщ. Для гашения реакции добавляли раствор $NaHCO_3$. Экстрагировали с использованием ДХМ. Органический слой концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(фторметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 557,2 $[M+H]^+$.

Стадия 11: Синтез (1S,2S,5S)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

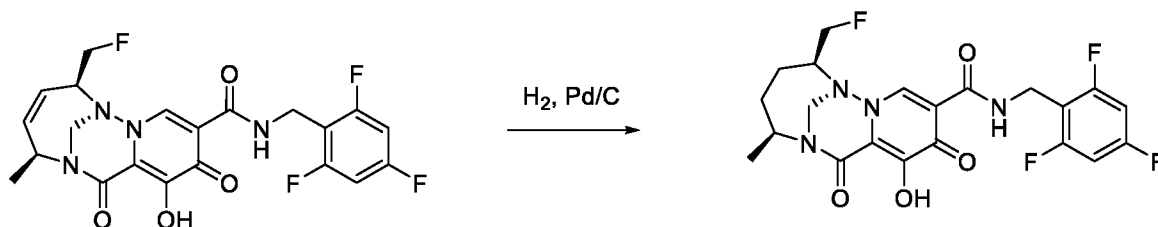
[0463] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(фторметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-

карбоксамид (15 мг, 0,027 ммоль) растворяли в толуоле (0,5 мл), добавляли ТФУ (0,5 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов.

Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением (1S,2S,5S)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид. МС (m/z) 467,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,21 (s, 1H), 8,46 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 6,87 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 5,82 (dt, $J = 11,7, 2,8$ Гц, 1H), 5,39 (ddt, $J = 14,7, 12,0, 3,4$ Гц, 2H), 4,95 (d, $J = 14,5$ Гц, 1H), 4,70 – 4,59 (m, 4H), 4,54 – 4,49 (m, 1H), 4,09 (ddd, $J = 18,4, 5,9, 3,0$ Гц, 1H). 1,35 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H).

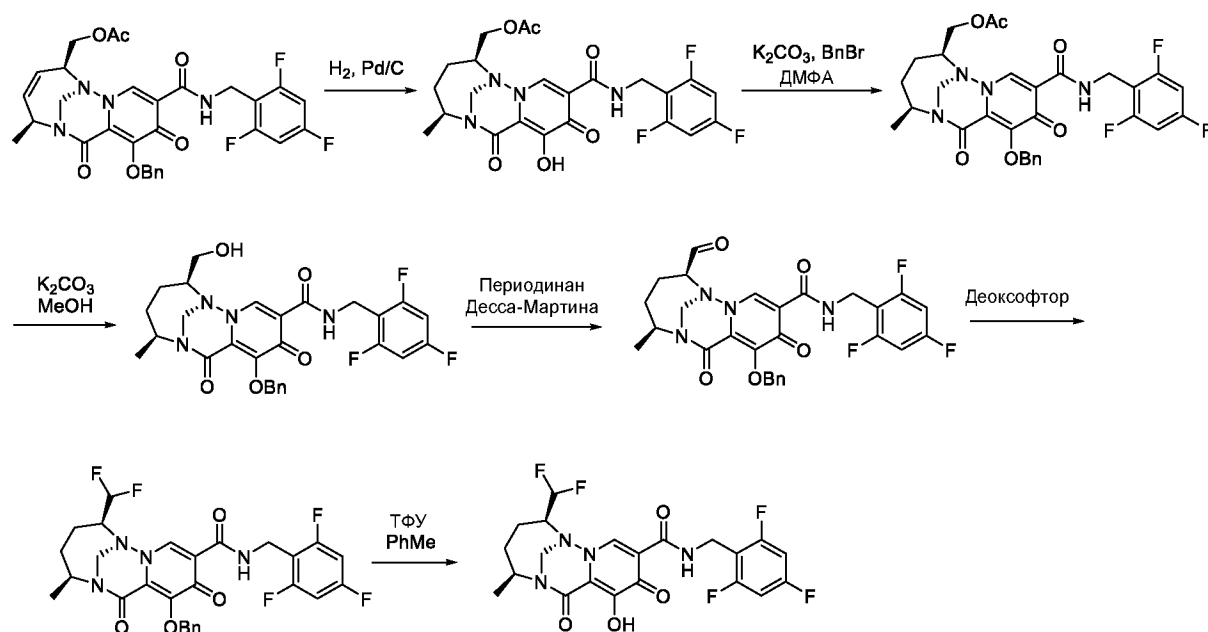
Пример 77: Получение (1S,2S,5S)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (C77):



[0464] (1S,2S,5S)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (6 мг, 0,013 ммоль), полученный в соответствии с примером 76, растворяли в EtOH (5 мл) и EtOAc (5 мл). Добавляли 10% Pd/C (3 мг) и применяли водородный баллон. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ), с получением (1S,2S,5S)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-

(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 469,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,31 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,01 – 6,80 (m, 2H), 4,77 – 4,68 (m, 1H), 4,65 – 4,56 (m, 4H), 4,47 (dd, $J = 9,9$, 5,4 Гц, 1H), 3,67 – 3,45 (m, 2H), 2,06 (dt, $J = 13,2$, 7,0 Гц, 1H), 1,84 (ddd, $J = 15,5$, 7,9, 3,9 Гц, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 6,7$ Гц, 3H).

Пример 78: Получение (1*S*,2*S*,5*S*)-2-(дифторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-*N*-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C78):



Стадия 1: Синтез ((1*S*,2*S*,5*S*)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетата:

[0465] ((1*S*,2*S*,5*S*)-8-(бензилокси)-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-*b*][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетат (48 мг, 0,08 ммоль) растворяли в EtOH (5 мл) и добавляли EtOAc (5 мл), добавляли 10% Pd/C (16 мг), баллон с водородом. Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали с получением ((1S,2S,5S)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетат, который использовали непосредственно на следующей стадии. МС (m/z) 509,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетата:

[0466] Неочищенный ((1S,2S,5S)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетат растворяли в ДМФА (3 мл), добавляли K_2CO_3 (22 мг, 0,16 ммоль), а затем $BnBr$ (0,014 мл, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали с использованием EtOAc/насыщ. $NaHCO_3$, органический слой концентрировали, очищали посредством колонки с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (60–100%) с получением ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетата. МС (m/z) 599,3 $[M+H]^+$.

Стадия 3: Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

[0467] ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-5-метил-7,9-диоксо-10-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетат (33 мг, 0,06 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл),

добавляли K₂CO₃ (24 мг, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К реакционной смеси добавляли EtOAc. Переносили в отдельную воронку, чтобы дважды промыть органический слой. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (60–100%) с получением (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид. МС (*m/z*) 557,3 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-формил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

[0468] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (22 мг, 0,039 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), добавляли периодинан Десса-Мартина (50 мг, 0,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре, затем добавляли еще 50 мг периодинана Десса-Мартина. Реакционную смесь завершали через 4 часа. Для гашения добавляли 10% раствор Na₂S₂O₃. Неочищенный продукт экстрагировали с использованием ДХМ. Органический слой концентрировали и использовали непосредственно на следующей стадии. МС (*m/z*) 555,3 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(дифторметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

[0469] Неочищенный (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-формил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-

карбоксамид растворяли в ДХМ (1,5 мл), добавляли деоксофтор (50% в толуоле, 2,7 М, 0,043 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре и добавляли еще 0,043 мл деоксофтора (50% в толуоле, 2,7 М). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Медленно добавляли насыщ. Для гашения реакции добавляли раствор NaHCO_3 . Экстрагировали с использованием ДХМ.

Органический слой концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(дифторметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид. МС (m/z) 577,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

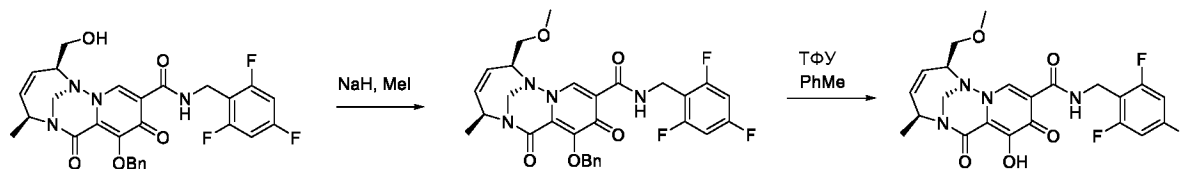
Стадия 6: Синтез (1S,2S,5S)-2-(дифторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

[0470] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(дифторметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (15 мг, 0,026 ммоль) растворяли в толуоле (0,5 мл), добавляли ТФУ (0,5 мл).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов.

Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением (1S,2S,5S)-2-(дифторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид. МС (m/z) 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 10,26 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 6,87 (t, $J = 8,5$ Гц, 2H), 6,11 (td, $J = 55,1, 3,5$ Гц, 1H), 4,72 – 4,54 (m, 5H), 3,55 (td, $J = 14,9, 4,1$ Гц, 1H), 2,23 – 2,01 (m, 2H), 1,85 (ddd, $J = 13,9, 10,5, 7,7$ Гц, 1H), 1,79 – 1,59 (m, 1H), 1,26 (d, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Пример 79. Получение (1S,2S,5S)-8-гидрокси-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C79):



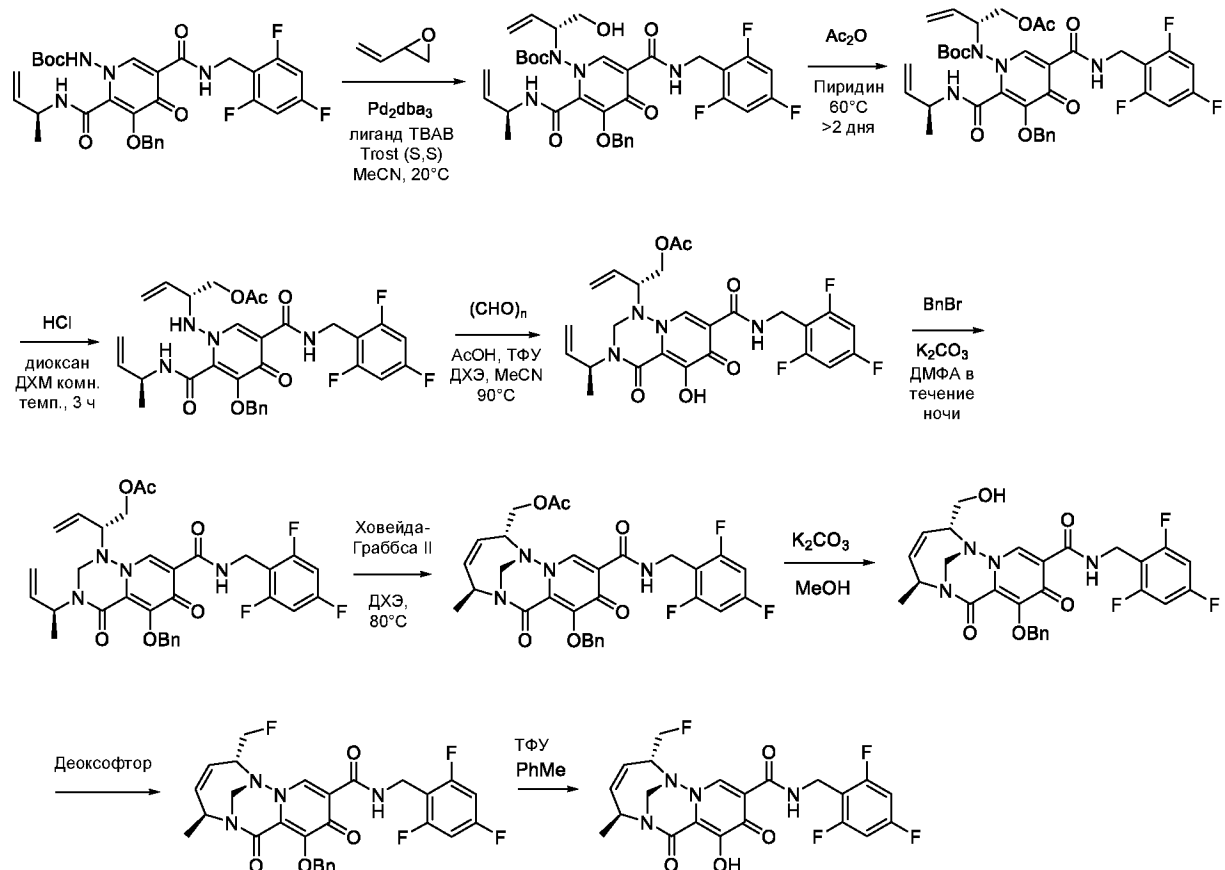
Стадия 1: Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0471] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (46 мг, 0,083 ммоль), полученный в соответствии с примером 76, растворяли в безводном ДМФА (2 мл), охлаждали до 0°C и добавляли NaH (60%, 6 мг, 0,014 мл). Реакцию поддерживали при 0°C в течение 10 минут. Добавляли разбавленный MeI (1,2 экв.). Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 10 минут нагревали до комнатной температуры в течение 30 минут. Для гашения реакции добавляли каплю воды. Неочищенную реакционную смесь экстрагировали с использованием EtOAc/насыщ. раствора NaHCO₃. Органический слой концентрировали и очищали на колонке с силикагелем, элюировали EtOAc/гексан (60–100%) с получением (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (*m/z*) 569,3 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез (1S,2S,5S)-8-гидрокси-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида:

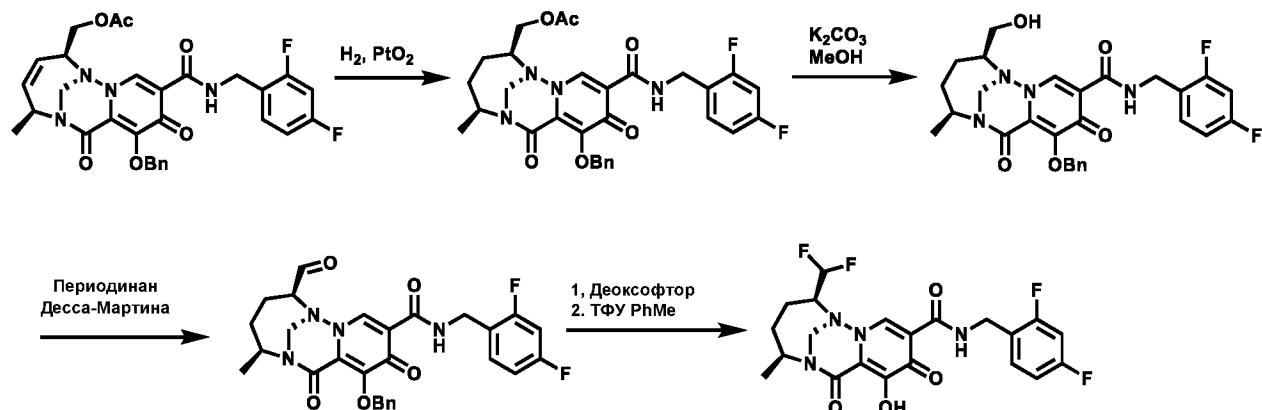
[0472] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамид (2 мг, 0,004 ммоль) растворяли в толуоле (0,5 мл), добавляли ТФУ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ, элюируя 10–60% ацетонитрила (0,1% ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) с получением (1S,2S,5S)-8-гидрокси-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. МС (m/z) 479,2 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил- d_3) δ 8,59 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 5,77 (d, $J = 12,5$ Гц, 1H), 5,41 (d, $J = 41,9$ Гц, 2H), 4,96 (m, 1H), 4,67 (d, $J = 28,6$ Гц, 3H), 3,95 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,47 – 1,15 (m, 3H).

Пример 80: Получение (1R,2R,5S)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C80)



[0473] (1R,2R,5S)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид получали аналогично (1S,2S,5S)-2-(фторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамиду в примере 76, за исключением использования лиганда (*S,S*)-DACH naphthyl Trost вместо лиганда (*R,R*)-DACH naphthyl Trost на стадии 3. МС (*m/z*) 467,2 [*M*+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-*d*₃) δ 10,25 (s, 1H). 8,45 (d, *J* = 5,4 Гц, 1H), 6,99 – 6,80 (m, 2H), 6,03 – 5,93 (m, 1H), 5,41 (ddd, *J* = 12,0, 3,6, 2,5 Гц, 1H), 4,94 – 4,78 (m, 1H), 4,78 – 4,57 (m, 5H), 4,37 – 4,15 (m, 2H), 1,88 – 1,71 (m, 3H).

Пример 81: Получение (1S,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(диформетил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C81):



Стадия 1: Синтез ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-10-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетата:

[0474] ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-10-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетат (170 мг, 0,294 ммоль), полученный способом, аналогичным примеру 76, растворяли в 5 мл этанола и 5 мл этилацетата и барботировали в атмосфере аргона. Добавляли оксид платины(IV) (34 мг, 0,15 ммоль) и смесь барботировали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Смесь перемешивали в течение 20 минут. После барботирования аргоном его фильтровали через слой Celite® и промывали абсолютным этанолом. Фильтрат концентрировали досуха и непосредственно использовали на следующей стадии. МС (m/z): 581,300 $[M+H]^+$.

Стадия 2: Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида:

[0475] ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-10-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетат (170 мг, 0,293 ммоль) растворяли в 10 мл метанола. К нему добавляли карбонат калия (80,9 мг, 0,589 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут, разделяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали досуха. Остаток сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 539,300 $[M+H]^+$.

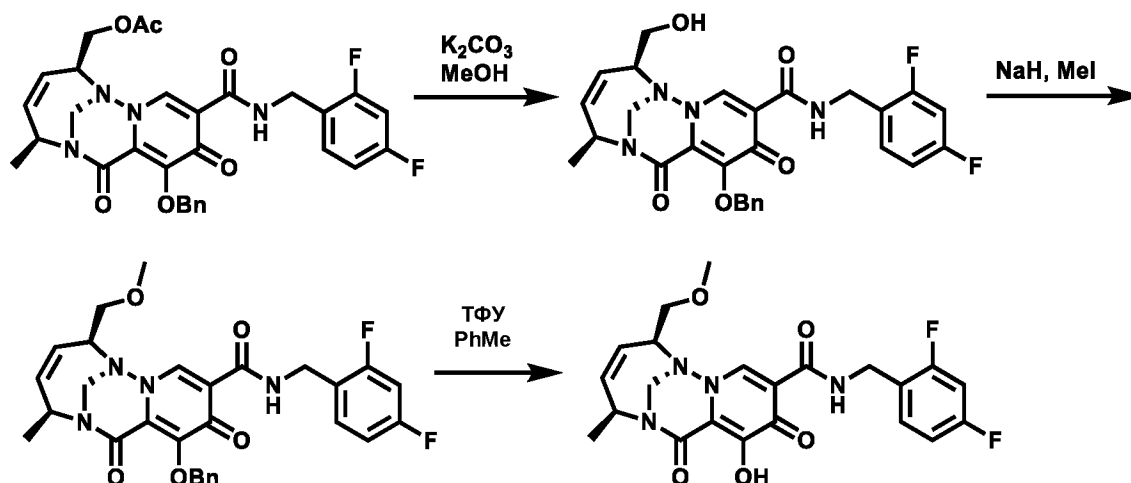
Стадия 3: Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-формил-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида:

[0476] К раствору (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (68 мг, 0,126 ммоль) в сухом ДХМ (7 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (80,3 мг, 0,189 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли ДХМ и органическую фазу дважды промывали 10% раствором тиосульфата натрия и один раз солевым раствором. Органическую фазу высушивали, выпаривали досуха и использовали непосредственно на следующей стадии. МС (m/z): 537,288 $[M+H]^+$.

Стадии 4-5: Синтез (1S,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(дифторметил)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0477] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-формил-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (30 мг, 0,0559 ммоль) в ДХМ (2 мл) охлаждали при 0°C в атмосфере аргона. К нему добавляли деоксофтор (50% в толуоле, 0,103 мл, 0,280 ммоль) в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли ДХМ, охлаждали на бане лед/вода и гасили добавлением по капле насыщенного водного раствора NaHCO₃. Полученную смесь перемешивали в течение 20 минут. Добавляли более насыщенный водный раствор NaHCO₃ до прекращения образования пузырьков. Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством ОФ-ВЭЖХ, элюируя ACN/вода (масс./0,1% ТФУ) с получением (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(дифторметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. Остаток растворяли в 1 мл толуола и 1 мл ТФУ, перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Удаляли растворитель и очищали остаток с помощью ОФ-ВЭЖХ, элюируя ACN/вода (масс./0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке продукта. МС (*m/z*): 469,200 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,26 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 1H), 7,03 – 6,92 (m, 2H), 6,11 (td, J = 55,1, 3,6 Гц, 1H), 4,72 – 4,57 (m, 5H), 3,62 – 3,49 (m, 1H), 2,18 – 1,99 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 2H), 1,27 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 82: Получение (1S,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C82)



Стадия 1: Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0478] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид получали способом, аналогичным стадии 2 примера 81, за исключением использования ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-10-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетата вместо ((1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-10-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-2-ил)метилацетата. МС (m/z): 537,300 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

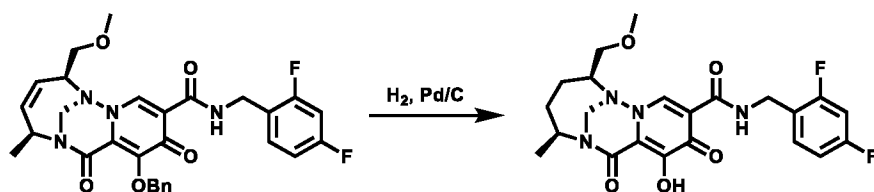
[0479] В стеклянный флакон добавляли (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(гидроксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (25 мг, 0,0466 ммоль) в атмосфере

аргона, добавляли ДМФА (2,5 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 2,42 мг, 0,0606 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 20 минут. Добавляли йодметан (0,0029 мл, 0,0466 ммоль) и перемешивали в течение 20 минут. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, затем соевым раствором. Объединенные водные фазы снова экстрагировали дополнительным количеством этилацетата. Объединенные органические фазы высушивали над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z): 551,300 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (1S,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

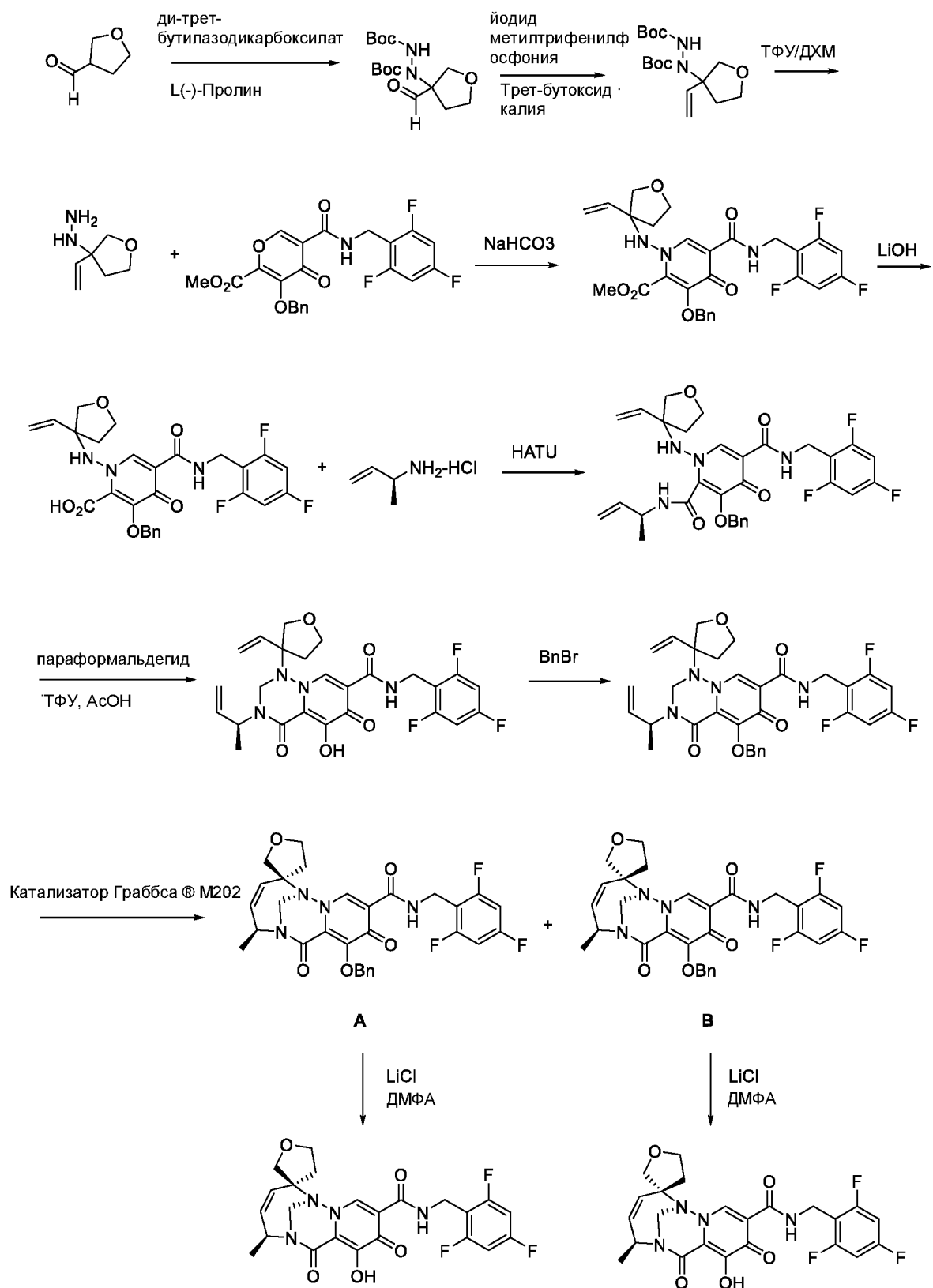
[0480] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (12 мг, 0,0218 ммоль) растворяли в 1 мл толуола и 1 мл ТФУ, перемешивали при комнатной температуре в течение трех часов. Удаляли растворитель и очищали остаток посредством ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 461,200 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,23 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 1H), 6,98 (ddt, J = 13,0, 8,4, 3,1 Гц, 2H), 5,75 (dt, J = 11,7, 2,7 Гц, 1H), 5,38 (dt, J = 12,1, 2,8 Гц, 2H), 4,95 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,65 – 4,57 (m, 3H), 3,91 (dt, J = 7,8, 4,3 Гц, 1H), 3,63 – 3,48 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 1,35 (d, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 83: Получение (1S,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C83)



[0481] (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2-(метоксиметил)-5-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (9 мг, 0,0163 ммоль), полученный в соответствии с примером 82, растворяли в 3 мл этанола и 3 мл этилацетата и барботировали в атмосфере аргона. Добавляли палладий на угле (10 масс. %, 2 мг) и смесь барботировали в атмосфере водорода (1 атм, баллон). Смесь энергично перемешивали в течение одного часа, а затем барботировали в атмосфере аргона. Его фильтровали через слой Celite® и промывали абсолютным этанолом. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали посредством ОФ-ВЭЖХ с получением указанного в заголовке продукта: МС (m/z) 463,200 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,44 (td, J = 8,8, 6,7 Гц, 1H), 7,03 – 6,91 (m, 2H), 4,66 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,64 – 4,50 (m, 4H), 3,65 (dd, J = 9,9, 7,0 Гц, 1H), 3,51 – 3,34 (m, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,03 (dd, J = 14,7, 7,4 Гц, 1H), 1,90 – 1,64 (m, 2H), 1,56 (ddd, J = 15,2, 10,9, 3,3 Гц, 1H), 1,26 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Примеры 84 и 85: Получение (1'S,3S,5'S)-8'-гидрокси-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамид и (1'S,3R,5'S)-8'-гидрокси-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамид (С84 и С85)



Стадия 1: Получение ди-трет-бутил 1-(3-формилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата

[0482] Смесь тетрагидрофуран-3-карбальдегида (2,04 г, 0,02 моль), ди-трет-бутилазодицикарбоксилата (3,13 г, 0,014 моль) и L(-)-пролин (0,626 г, 0,54 ммоль) в ДХЭ (50 мл) перемешивали при 65 °С в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–60% гексан/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 2: Получение ди-трет-бутил 1-(3-винилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата

[0483] К суспензии йодида метилтрифенилфосфония (4,77 г, 11,8 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли трет-бутоксид калия (1,32 г, 11,8 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 мин. К смеси добавляли раствор ди-трет-бутил-1-(3-формилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат трет-бутил-N-(трет-бутоксикарбониламино)-N-(3-формилтетрагидрофуран-3-ил)карбамата (1,3 г, 3,93 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водн. NH₄Cl при 0 °С, экстрагировали EtOAc и сушили над безводн. Na₂CO₄. Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле с гексаном/ацетатом (0–60%) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения.

Стадия 3: Получение (3-винилтетрагидрофуран-3-ил)гидразина:

[0484] Реакционную смесь ди-трет-бутил 1-(3-винилтетрагидрофуран-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (820 мг, 3,59 ммоль) в ДХМ (3 мл) и ТФУ (3 мл) перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 4. Получение метил 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((3-винилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата

[0485] К раствору (3-винилтетрагидрофуран-3-ил)гидразина (460 мг, 3,59 ммоль) в MeOH (6 мл) и воде (1 мл) добавляли метил-3-бензилокси-4-оксо-5-[(2,4,6-трифторфенил)метилкарбамоил]пиран-2-карбоксилат (1,6 г, 3,59 ммоль) и бикарбонат натрия (1,64 г, 19,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при температуре 60 °С. Реакционную смесь охлаждали и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток промывали водой, экстрагировали EtOAc, органическую фазу отделяли, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексана/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z) 558,04 [M+H]⁺.

Стадия 5: Получение 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((3-винилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты:

[0486] Реакционную смесь метил 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((3-винилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (760 мг, 1,36 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (286 мг, 6,82 ммоль) в ТГФ (6 мл), MeOH (6 мл) и воды (2 мл) перемешивали при 60°C в течение 4,5 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали 1 н. HCl, экстрагировали ДХМ. Органику высушили над MgSO₄, отфильтровали, концентрировали. Материал использовали на следующей стадии без очистки. MS (m/z) 544,11 [M+H]⁺.

Стадия 6: Получение 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1-((3-винилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида:

[0487] К раствору 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((3-винилтетрагидрофуран-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (530 мг, 0,975 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли HATU (1,0 г, 2,53 ммоль) и DIEA (786 мг, 6,09 ммоль) при 0 °С. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли HCl соль (S)-бут-3-ен-2-амин (315 мг, 2,92 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь промывали насыщ. NH₄Cl, экстрагировали EtOAc. Органическую фазу отделили, высушили над MgSO₄, отфильтровали, концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–80% гексана/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z) 597,10 [M+H]⁺.

Стадия 7. Получение 3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(3-винилтетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0488] К раствору 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(3-винилтетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (791 мг, 1,33 ммоль) в ДХЭ (10 мл)/ACN (10 мл) добавляли параформальдегид (139 мг, 4,64 ммоль), уксусную кислоту (557 мг, 9,28 ммоль) и ТФУ (756 мг, 6,63 ммоль). Затем реакционную смесь сначала перемешивали при комнатной температуре, а затем оставляли для нагревания до 82 °С. Реакционную смесь перемешивали при 82 °С в течение одного дня. Затем к смеси добавляли дополнительное количество параформальдегида (99 мг, 3,31 ммоль), уксусную

кислоту (557 мг, 9,28 ммоль) и ТФУ (756 мг, 6,63 ммоль). Смесь нагревали при 82°C в течение еще одного дня. Реакционную смесь охлаждали. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексана/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 519,22 [M+H]⁺.

Стадия 8: Получение 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(3-винилтетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0489] К раствору 3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(3-винилтетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (690 мг, 1,33 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат калия (920 мг, 6,65 ммоль) и бензилбромид (683 мг, 3,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Реакцию охлаждали. Реакционную смесь промывали водой, экстрагировали EtOAc. Органическую фазу высушили над MgSO₄, отфильтровали, концентрировали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексана/EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 609,12 [M+H]⁺.

Стадия 9: Получение (1'S,3S,5'S)-8'-(бензилокси)-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида (A) и (1'S,3R,5'S)-8'-(бензилокси)-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида (B):

[0490] Раствор 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(3-винилтетрагидрофуран-3-ил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-

f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (370 мг, 0,608 ммоль) в ДХЭ (10 мл) барботировали аргоном в течение 5 минут. Затем к смеси добавляли дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден](3-фенил-1H-инден-1-илиден)(трициклогексилфосфин)рутений(II) (86,5 мг, 0,091 ммоль) и смесь барботировали в атмосфере аргона в течение 5 мин. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 дня. К смеси добавляли дополнительное количество дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден](3-фенил-1H-инден-1-илиден)(трициклогексилфосфин)рутений(II) (86,5 мг, 0,091 ммоль), барботировали аргоном и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение одной недели. Реакционную смесь концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя 0–100% гексана/EtOAc. В ходе реакции образовались два необходимых соединения. Основной продукт может быть выделен в чистом виде в виде единственного диастереомера посредством хроматографии на силикагеле с использованием 0-100% гексан/EtOAc. Второстепенный продукт выделяют в чистом виде в виде диастереомера посредством хирального разделения СЖХ.

[0491] Основной диастереомер: МС (m/z) 581,13 [M+H]⁺.

[0492] Вторичный диастереомер: МС (m/z) 581,09 [M+H]⁺.

Стадия 10: Получение (1'S,3S,5'S)-8'-гидрокси-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида и (1'S,3R,5'S)-8'-гидрокси-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида:

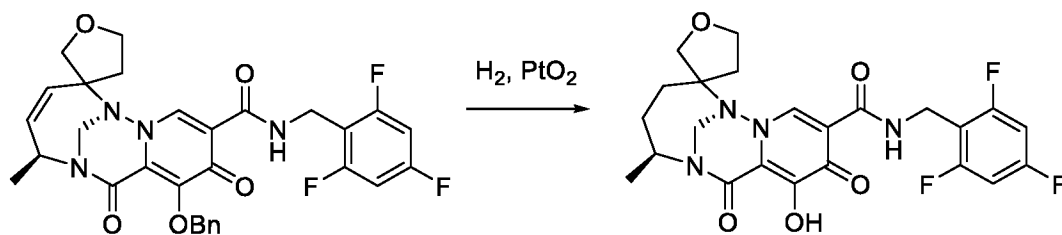
[0493] К раствору (1'S,3S,5'S)-8'-(бензилокси)-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида (**A**) в ДМФА добавляли LiCl (10 экв.). Реакционную

смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и раствор очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ, с элюированием от 5 до 100% ацетонитрила/воды. (1'S,3R,5'S)-8'-гидрокси-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида синтезировали аналогичным способом, за исключением того, что (1'S,3R,5'S)-8'-(бензилокси)-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида (**B**) использовали вместо (1'S,3S,5'S)-8'-(бензилокси)-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро-2H,5'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида (**A**).

[0494] *Основной диастереомер:* МС (m/z) 491,19 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,53 (s, 1H), 6,92 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 5,68 (dd, J = 12,3, 2,7 Гц, 1H), 5,53 (dd, J = 12,3, 2,2 Гц, 1H), 5,50 – 5,38 (m, 1H), 5,19 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,77 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,09 (dd, J = 8,7, 1,3 Гц, 1H), 3,79 (pd, J = 8,9, 6,0 Гц, 2H), 3,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 1,94 (ddd, J = 14,8, 9,3, 5,8 Гц, 1H), 1,51 (dt, J = 14,5, 7,4 Гц, 1H), 1,40 (d, J = 7,3 Гц, 3H).

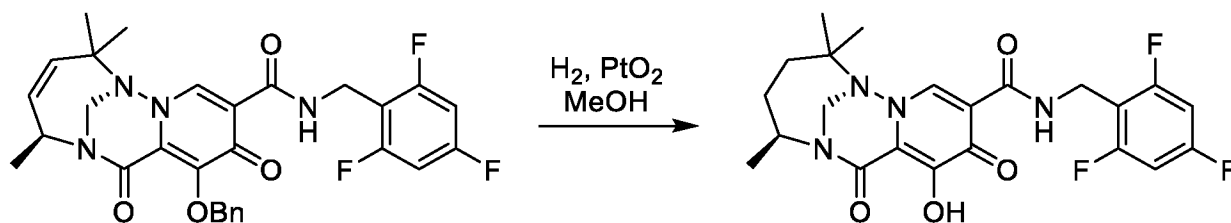
[0495] *Вторичный диастереомер:* МС (m/z) 491,16 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,52 (s, 1H), 6,91 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 5,80 (dd, J = 12,5, 3,7 Гц, 1H), 5,48 – 5,38 (m, 1H), 5,34 (dd, J = 12,5, 1,7 Гц, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,86 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,31 – 4,21 (m, 1H), 4,11 (td, J = 8,9, 2,6 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 11,0 Гц, 1H), 3,32 – 3,26 (m, 1H), 2,58 (dd, J = 13,2, 7,0 Гц, 1H), 2,25 (dt, J = 13,2, 9,3 Гц, 1H), 1,43 (d, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 86: Получение (1'S,5'S)-8'-гидрокси-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,4',5,5',7',9'-гексагидро-2H,3'H-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида (C86)



[0496] К раствору (1'S,5'S)-8'-(бензилокси)-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4,5,7',9'-тетрагидро- 2Н,5'Н-спиро[фуран-3,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида (10 мг, 0,017 ммоль), основного диастереомера, полученного в соответствии со стадией 9 примеров 84 и 85, в EtOH (1 мл) добавляли диоксид платины (2 мг). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в баллоне с H₂ в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит, фильтрат концентрировали и остаток очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ, элюируя 5–100% ацетонитрила/воды, с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 493,17 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,44 (s, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 2H), 4,81 (d, J = 14,9 Гц, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 3H), 4,16 (q, J = 7,7 Гц, 2H), 3,95 (td, J = 8,9, 5,0 Гц, 1H), 3,68 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 2,18 (dt, J = 14,6, 6,5 Гц, 1H), 1,92 – 1,56 (m, 6H), 1,30 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

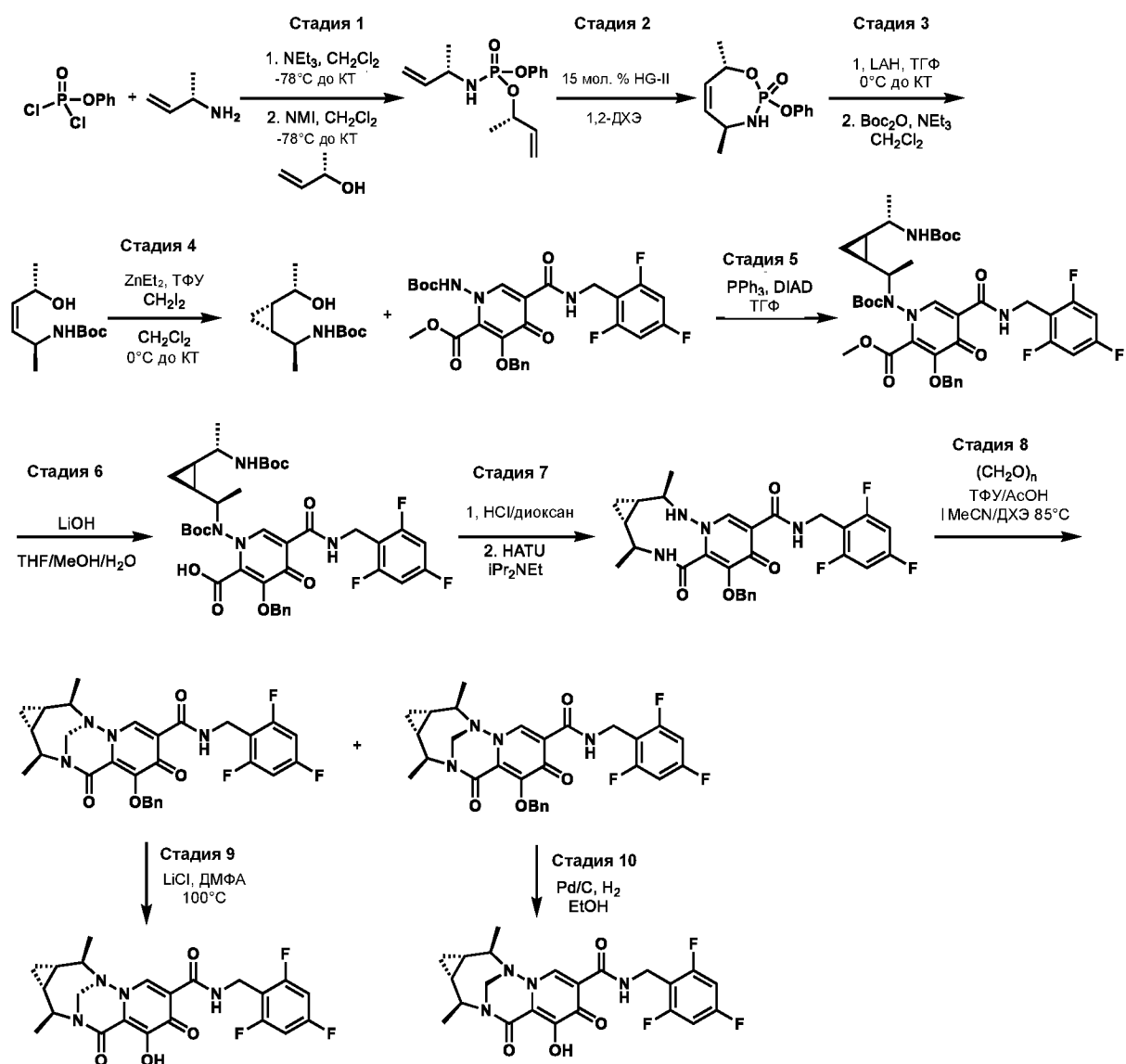
Пример 87: Получение (1S,5S)-8-гидрокси -2,2,5- триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6- метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида (C87)



Получение (1S,5S)-8-гидрокси-2,2,5-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0497] (1S,5S)-8-(бензилокси)-2,2,5-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксаимид (0,005 г, 0,009 ммоль, 1 экв.), полученный в соответствии с примером 48, растворяли в метаноле (1 мл) и добавляли оксид платины (IV) (0,2 мг, 0,001 ммоль, 0,1 экв.). Флакон закрывали, затем вакуумировали водородом (повторяли 2 раза). Реакционную смесь барботировали газообразным водородом в течение 5 мин. и оставляли перемешиваться под давлением 1 атм газообразного водорода в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного остатка, который растворяли в MeCN, фильтровали и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка Gemini 10 μ C18 110A, aXI/; 250 x 21,2 мм) с элюированием в 5–100% растворе ацетонитрила (0,1% раствор ТФУ) в воде (0,1% ТФУ) в течение 20 минут. Объединенные фракции лиофилизировали с получением (1S,5S)-8-гидрокси-2,2,5-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксаида. МС (*m/z*) 465,21 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,34 (t, J = 6,0 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,21 (t, J = 8,7 Гц, 2H), 4,79 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 14,8 Гц, 1H), 4,56 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,71 – 1,58 (m, 1H), 1,49 (dd, J = 15,4, 6,7 Гц, 1H), 1,32 (s, 3H), 1,26 – 1,22 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 0,92 (s, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*₆) δ –109,16 – –109,37 (m), –112,53 (t, J = 7,3 Гц).

Примеры 88 и 89: Получение (1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-гидрокси-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,7,9,11,11a-гексагидро-1H-3,10-метаноциклопропа[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксаида и (1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-гидрокси-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,7,9,11,11a-гексагидро-1H-3,10-метаноциклопропа[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксаида (C88 и C89)



Стадия 1: Получение (S)-бут-3-ен-2-илфенил((S)-бут-3-ен-2-ил)фосфорамидата:

[0498] Суспензию гидрохлорида (S)-бут-3-ен-2-амин (1 экв., 23,2 ммоль, 2,5 г) и фенилфосфоридата (1 экв., 23,2 ммоль, 3,47 мл) в 40 мл ДХМ охлаждали до -78°C в атмосфере аргона, обрабатывали добавлением по капле триэтиламина (2 экв., 46,5 ммоль, 6,5 мл) и давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь снова охлаждали до -78°C , обрабатывали (S)-бут-3-ен-2-олом (1,5 экв., 34,9 ммоль, 2,5 г), затем по капле добавляли NMI (2 экв., 46,5 ммоль, 3,7 мл) в 10 мл ДХМ и давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасили водой и экстрагировали в EtOAc (3x). Объединенные органические слои

сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенную смесь очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде ~1:1 смеси фосфорных диастереомеров. МС (m/z) 281,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,36 – 7,18 (m, 4H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 5,96 – 5,74 (m, 2H), 5,37 – 4,92 (m, 4H), 4,01 – 3,81 (m, 1H), 2,75 – 2,60 (m, 1H), 1,46 (d, J = 6,4 Гц, 1,5H), 1,38 (d, J = 6,4 Гц, 1,5H), 1,25 (d, J = 6,9 Гц, 1,5H), 1,23 (d, J = 6,8 Гц, 1,5H). ³¹P ЯМР (162 МГц, хлороформ-d) δ 2,63, 1,96 (m).

Стадия 2: Получение (4S,7S)-4,7-диметил-2-фенокси-3,4,7-тригидро-1,3,2-оксазафосфетин 2-оксида:

[0499] Раствор (S)-бут-3-ен-2-илфенил((S)-бут-3-ен-2-ил)фосфорамидата (11,7 ммоль, 3,29 г) в 1,2-ДХЭ (470 мл) барботировали аргоном в течение 20 минут, обрабатывали каталитическим нейтрализатором Ховейда-Граббса 2-го поколения (0,05 экв., 366 мг), барботировали еще 5 минут, затем перемешивали при комнатной температуре.

Дополнительную порцию катализатора добавляли тем же способом, что и выше, примерно через 24 и 48 часов. Через 72 часа реакционную смесь абсорбировали на силикагеле и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах). Диастереомеры элюировались отдельными полосами, но их объединяли и концентрировали с получением необходимого продукта в виде смеси диастереомеров фосфора ~1:1. Диастереомер 1 (ЖХ-МС Rt = 1,14 мин.): МС (m/z) 254,19 [M+H]⁺.

Диастереомер 2 (ЖХ-МС Rt = 1,20 мин.): МС (m/z) 254,18 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,37 – 7,11 (m, 5H), 5,55 – 5,35 (m, 2,5H), 5,24 – 5,13 (m, 0,5H), 4,24 (h, J = 7,2 Гц, 0,5H), 4,13 – 4,01 (m, 0,5H), 3,30 (dd, J = 11,8, 7,0 Гц, 0,5H), 3,11 (t, J = 6,7 Гц, 0,5H), 1,45 (dt, J = 6,9, 1,6 Гц, 3H), 1,33 (dd, J = 7,1, 2,2 Гц, 1,5H), 1,25 (dd, J = 7,1, 2,4 Гц, 1,5H). ³¹P ЯМР (162 МГц, хлороформ-d) δ 6,08 (s), 4,93 (d, J = 8,8 Гц).

Стадия 3: Получение трет-бутил ((2S,5S,Z)-5-гидроксигекс-3-ен-2-ил)карбамата:

[0500] Раствор (4S,7S)-4,7-диметил-2-фенокси-3,4,7-тригидро-1,3,2-оксазафосфепин 2-оксида (6,32 ммоль, 1,6 г) в 60 мл ТГФ охлаждали до -78°C в атмосфере аргона. По капле добавляли раствор алюмогидрида лития (2 М ТГФ, 3,75 экв., 23,7 ммоль, 11 мл), затем реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем осторожно гасили 1 мл воды, 1 мл 10% водного раствора NaOH и 1,5 мл воды, нагревали до комнатной температуры, обрабатывали сульфатом магния и фильтровали через целит с дополнительным количеством CH₂Cl₂. Фильтрат концентрировали с получением (2S,5S,Z)-5-аминогекс-3-ен-2-ола в виде прозрачного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,48 – 5,31 (m, 2H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 3,91 (p, J = 6,7 Гц, 1H), 1,28 (d, J = 6,5 Гц, 3H), 1,22 (d, J = 6,5 Гц, 3H).

[0501] Неочищенную реакционную смесь, содержащую (2S,5S,Z)-5-аминогекс-3-ен-2-ол, растворяли в 65 мл ДХМ и охлаждали до 0°C в атмосфере аргона, затем обрабатывали триэтиламином (2 экв., 12,6 ммоль, 1,76 мл) и ди-трет-бутилдикарбонатом (1,5 экв., 9,48 ммоль, 2,07 г) и оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем снова растворяли в EtOAc и промывали полунасыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением необходимого продукта в виде белого твердого вещества. МС (*m/z*) 215,76 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,46 (ddd, J = 11,1, 7,3, 1,0 Гц, 1H), 5,20 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 4,83 – 4,61 (m, 2H), 4,45 (bs, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,28 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,20 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

Стадия 4. Получение трет-бутил трет-бутил ((S)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-гидроксиэтил)циклопропил)этил)карбамата):

[0502] Раствор диэтилцинка (1 М в гексанах, 5 экв., 9,41 ммоль, 9,4 мл) в CH_2Cl_2 (4 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона, обрабатывали по капле трифторуксусной кислотой (4,8 экв., 9,0 ммоль, 690 мкл) и перемешивали в течение 15 минут. По капле добавляли диодметан (5 экв., 9,41 ммоль, 760 ммоль) и реакционную смесь перемешивали еще 20 минут. Раствор трет-бутил ((2S,5S,Z)-5-гидроксигекс-3-ен-2-ил)карбамата (1 экв., 1,88 ммоль, 405 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли по капле и реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение ночи, затем гасили насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали в EtOAc (3x). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили с сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. MS (m/z) 229,73 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,57 (s, 1H), 3,80 – 3,66 (m, 1H), 3,50 – 3,33 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,30 (d, J = 6,2 Гц, 3H), 1,25 (d, J = 6,3 Гц, 3H), 0,99 – 0,79 (m, 2H), 0,74 (td, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 0,34 (d, J = 5,7 Гц, 1H).

Стадия 5: Получение метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)((R)-1-((1S,2R)-2-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)циклопропил)этил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата

[0503] Раствор трет-бутил ((S)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-гидроксиэтил)циклопропил)этил)карбамата (1,2 экв., 0,427 ммоль, 98 мг), метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (1 экв., 0,356 ммоль, 200 мг), полученного в соответствии с примером 6, и трифенилфосфина (1,2 экв., 0,427 ммоль, 106 мг) в ТГФ (3,5 мл) охлаждали до 0°C в атмосфере аргона, затем обрабатывали по капле диизопропилазодикарбоксилатом (1,2 экв., 0,427 ммоль, 85 мкл) и давали медленно нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Затем реакционную смесь

обрабатывали дополнительной порцией трифенилфосфина и диизопропилазодикарбоксилата при 0°C и снова нагревали до комнатной температуры в течение ночи, затем концентрировали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (0–100% EtOAc в гексанах) с последующей обращенно-фазовой хроматографией C18 (0–100% MeCN в воде). Объединенные чистые фракции концентрировали, затем снова растворяли в CH₂Cl₂, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке продукта. МС (*m/z*) 773,01 [M+H]⁺.

Стадия 6: Получение 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)((R)-1-((1S,2R)-2-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)циклопропил)этил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты

[0504] Раствор метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)((R)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)циклопропил)этил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (0,113 ммоль, 87 мг) в 3/2/1 ТГФ/MeOH/вода (4 мл) обрабатывали гидроксидом лития (4 экв., 0,45 ммоль, 19 мг) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали дополнительным количеством гидроксида лития и дополнительно перемешивали при комнатной температуре, затем осторожно подкисляли до pH ~3 с использованием 1 н. HCl и экстрагировали в EtOAc (3х). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения, которое переносили на стадию 7 без дополнительной очистки. МС (*m/z*) 759,02 [M+H]⁺.

Стадия 7. Получение (1aS,2R,11S,11aR)-8-(бензилокси)-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,3,7,9,10,11,11a-октагидро-1H-циклопропа[g]пиродо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксамида:

[0505] Неочищенную реакционную смесь со стадии 6, содержащую 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)((R)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)этил)циклопропил)этил)амино)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту CH_2Cl_2 (200 мкл) и 4 н. HCl/диоксан (70 мкл), перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем концентрировали, повторно растворяли в CH_2Cl_2 и снова концентрировали (3х) с получением 1-(((R)-1-((1R,2S)-2-((S)-1-аминоэтил)циклопропил)этил)амино)-3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты. МС (m/z) 559,28 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Неочищенный остаток растворяли в CH_2Cl_2 (1 мл), обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (5 экв., 0,079 ммоль, 14 мкл) и 2-(7-Аза-1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурония гексафторфосфат (HATU, 1,5 экв., 0,024 ммоль, 9,0 мг), затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем дополнительно экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 541,10 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 8: Получение (1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-(бензилокси)-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,7,9,11,11a-гексагидро-1H-3,10-метаноциклопропа[g]тиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксамида и (1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-(бензилокси)-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,7,9,11,11a-гексагидро-1H-3,10-метаноциклопропа[g]тиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксамида:

[0506] Раствор (1aS,2R,11S,11aR)-8-(бензилокси)-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,3,7,9,10,11,11a-октагидро-1H-циклопропа[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксамида (0,044 ммоль, 23,7 мг) в 1/1 MeCN/1,2-ДХЭ (0,8 мл) обрабатывали параформальдегидом (3 экв., 0,13 ммоль, 12 мг), уксусной кислотой (7 экв., 0,31 ммоль, 18 мл) и трифторуксусной кислотой (5 экв., 0,22 ммоль, 17 мкл), затем нагревали до 85°C в течение 90 минут. Реакционную смесь концентрировали, затем снова растворяли в EtOAc и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2х). Объединенные органические слои сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc в гексанах) с последующей препаративной ТЖХ (EtOAc) с получением указанного в заголовку соединения в виде разделенных диастереомеров. Вторичный диастереомер (ЖХ-МС Rt = 1,51 мин.): МС (*m/z*) 553,07 [M+H]⁺. Основной диастереомер (ЖХ-МС Rt = 1,55 мин.): МС (*m/z*) 553,09 [M+H]⁺.

Стадия 9: Получение (1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-гидрокси-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,7,9,11,11a-гексагидро-1H-3,10-метаноциклопропа[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксамида (C88):

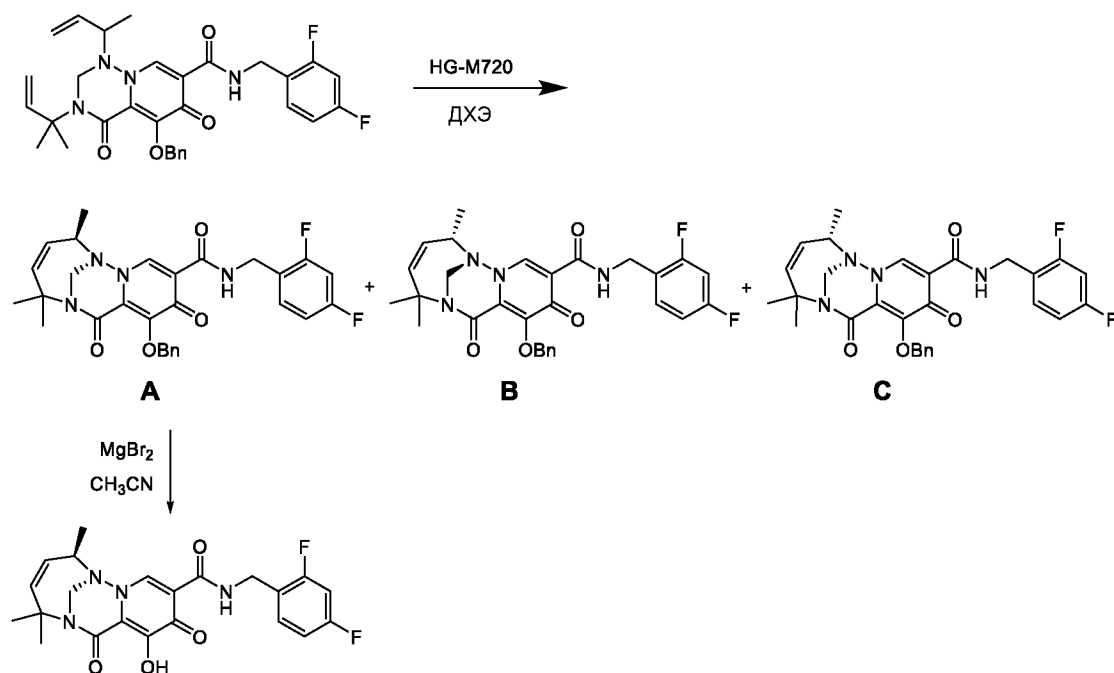
[0507] Раствор (1aS,2R,3S,11S,11aR)-8-(бензилокси)-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,7,9,11,11a-гексагидро-1H-3,10-метаноциклопропа[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксамида (0,0081 ммоль, 4,5 мг), второстепенный диастереомер со стадии 8, в ДМФА (0,15 мл) обрабатывали хлоридом лития (10 экв., 0,081 ммоль, 3,5 мг) и нагревали до 100°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли MeOH/MeCN/ТФУ, фильтровали, очищали посредством препаративной ВЭЖХ (10–100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке

соединения. МС (m/z) 463,29 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,35 (t, J = 4,9 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 6,73 – 6,60 (m, 2H), 5,13 (q, J = 7,1 Гц, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,64 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,49 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 4,29 (p, J = 6,9 Гц, 1H), 1,50 (d, J = 7,1 Гц, 3H), 1,23 – 1,17 (m, 2H), 1,18 (d, J = 7,0 Гц, 3H), 1,12 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 0,17 (q, J = 6,9 Гц, 1H).

Стадия 10: Получение (1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-гидрокси-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,7,9,11,11a-гексагидро-1H-3,10-метаноциклопропа[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксамида (C89):

[0508] Раствор (1aS,2R,3R,11S,11aR)-8-(бензилокси)-2,11-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1a,2,7,9,11,11a-гексагидро-1H-3,10-метаноциклопропа[g]пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-6-карбоксамида (0,01 ммоль, 5,5 мг), основной диастереомер со стадии 8, в EtOH (0,2 мл) продували аргоном, затем обрабатывали 10% палладием на угле (2 мг), оснащали баллоном с водородом и продували (3х). Через 30 минут реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали, очищали посредством препаративной ВЭЖХ (10–100% MeCN в воде, 0,1% ТФУ) и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) 463,21 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,40 (t, J = 5,1 Гц, 1H), 8,62 (s, 1H), 6,71 – 6,62 (m, 2H), 4,77 – 4,59 (m, 3H), 4,44 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 3,01 (dq, J = 10,0, 6,8 Гц, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,85 (d, J = 6,7 Гц, 3H), 1,39 (d, J = 7,5 Гц, 3H), 1,12 (td, J = 8,8, 5,4 Гц, 1H), 1,00 (q, J = 5,7 Гц, 1H), 0,91 (qd, J = 8,7, 5,6 Гц, 1H).

Пример 90: Получение (1S,2R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C90)



Стадия 1: Получение (1S,2R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанотиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (A), (1R,2S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанотиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (B) и (1S,2S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанотиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C):

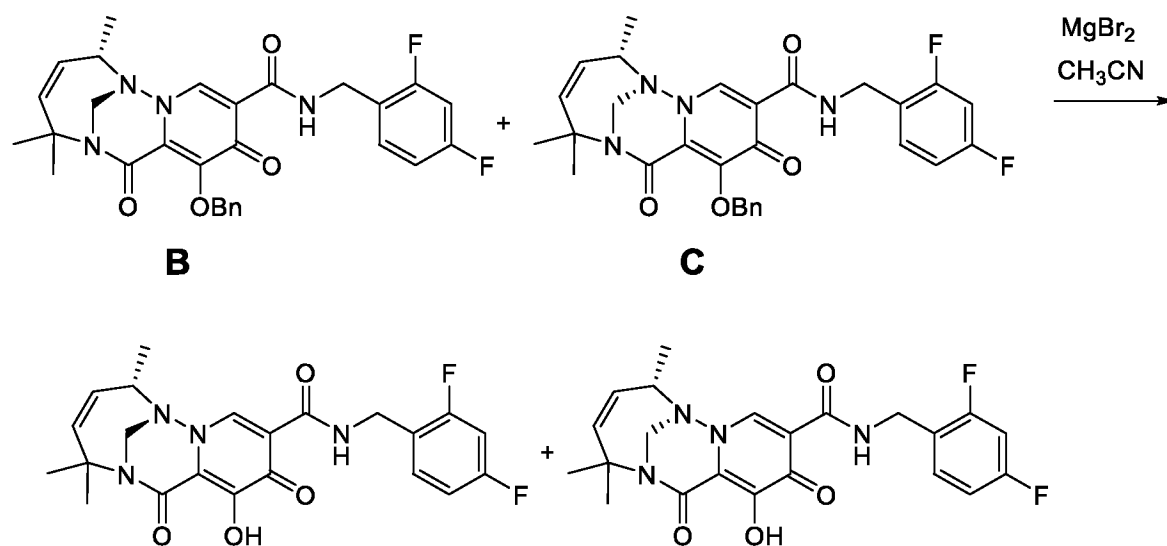
[0509] 5-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-3-(2-метилбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида (400 мг, 0,711 ммоль), полученный способом, аналогичным примеру 29, за исключением использования 2-метилбут-3-ен-2-амин вместо (S)-бут-3-ен-2-амин, растворяли в дихлорметане (60 мл) при комнатной температуре. Аргон барботировали через реакционный раствор в течение 20 мин. Затем добавляли катализатор HG-M720 (44,5 мг, 0,071 ммоль) при перемешивании. Продувку аргоном продолжали в течение 10 мин. Реакционную смесь соединяли с обратным холодильником (вакуумирование, три раза промывали аргоном), затем нагревали при перемешивании в атмосфере аргона в течение 24 часов. Затем полученную реакционную смесь концентрировали досуха. Неочищенный

материал очищали на колонке с силикагелем 0–100% EtOAc/Hex с получением трех диастереомеров. (1S,2R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6- метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**A**): МС (m/z): 535,1 [M+H]⁺. (1R,2S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6- метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**B**): МС (m/z): 535,0 [M+H]⁺. (1S,2S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6- метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**C**): МС (m/z): 535,1 [M+H]⁺.

Стадия 2: Получение (1S,2R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0510] (1S,2R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6- метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (25 мг, 0,056 ммоль) растворяли в CH₃CN (3 мл) добавленного MgBr₂ (38 мг, 0,206 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) с образованием прозрачного раствора, фильтровали и остаток поглощали MeOH и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с 50–100% CH₃CN в воде с получением необходимого продукта. МС (m/z): 445,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,39 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,44 (td, J = 9,2, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,03 – 6,90 (m, 2H), 5,70 – 5,45 (m, 2H), 5,13 (d, J = 14,5 Гц, 1H), 4,59 (dd, J = 13,6, 5,4 Гц, 4H), 1,83 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,03 (d, J = 7,3 Гц, 3H).

Примеры 91 и 92: Получение (1R,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида и (1S,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C91 и C92)



[0511] Смесь (1R,2S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**B**) и (1S,2S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**C**) (25 мг, 0,056 ммоль), полученного в соответствии с примером 90, растворяли в CH₃CN (3 мл) и добавляли MgBr₂ (38 мг, 0,206 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) с образованием прозрачного раствора, фильтровали и остаток поглощали в MeOH. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с 50–100% CH₃CN в воде с получением необходимых продуктов, (1R,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида и (1S,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида.

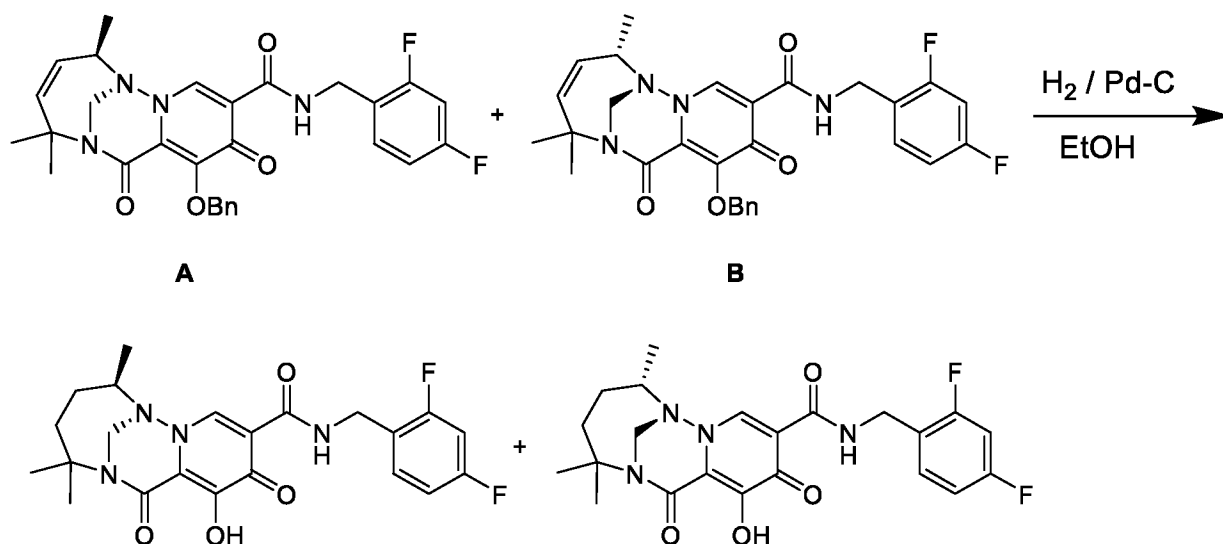
(1R,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (C91): МС (m/z): 445,1

[M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,35 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,44 (td, J = 9,2, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 6,97 (ddt, J = 13,0, 8,5, 3,0 Гц, 2H), 5,67 (dd, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 5,39 (dd, J

= 11,2, 4,1 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,51 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,93 (ddd, J = 6,7, 4,1, 2,6 Гц, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

(1S,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (C92): МС (m/z): 445,1 [M+H]⁺. 1H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,35 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,52 – 7,32 (m, 1H), 6,97 (ddt, J = 11,2, 8,6, 3,0 Гц, 2H), 5,67 (dd, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 5,39 (dd, J = 11,2, 4,1 Гц, 1H), 5,11 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 4,51 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,93 (ddd, J = 6,6, 4,1, 2,5 Гц, 1H), 1,76 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,33 (d, J = 6,6 Гц, 3H).

Примеры 93 и 94: Получение (1S,2R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида и (1R,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C93 и C94)



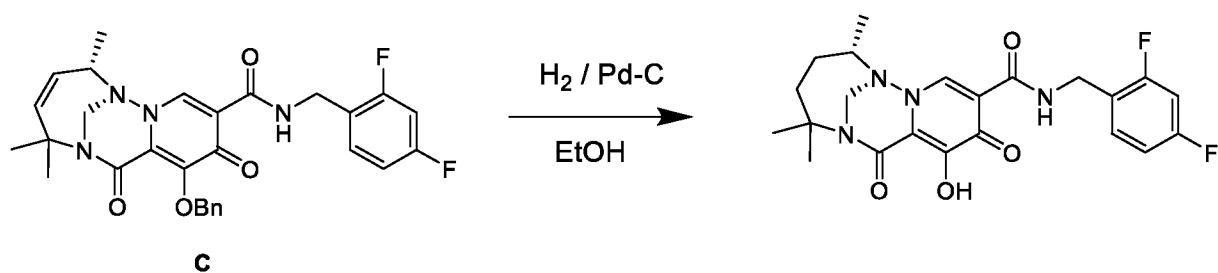
[0512] Смесь (1S,2R)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6- метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (**A**) и (1R,2S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-

тетрагидро-1,6- метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (15 мг, 0,028 ммоль), полученный в соответствии с примером 90, растворяли в EtOH (3 мл) и добавляли 10% Pd-C (6 мг, 0,006 ммоль). Гидрогенолиз выполняли с использованием баллона H₂ при комн. темп. в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток поглощали MeOH и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с 50–100% CH₃ CN в воде с 0,1% ТФУ с получением требуемого продукта (1S,2R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида и (1R,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида.

[0513] (1S,2R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C93):
МС (m/z): 447,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 9,9 Гц, 3H), 5,00 – 4,43 (m, 4H), 1,88 – 1,77 (m, 3H), 1,68 (s, 2H), 1,64 – 1,47 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

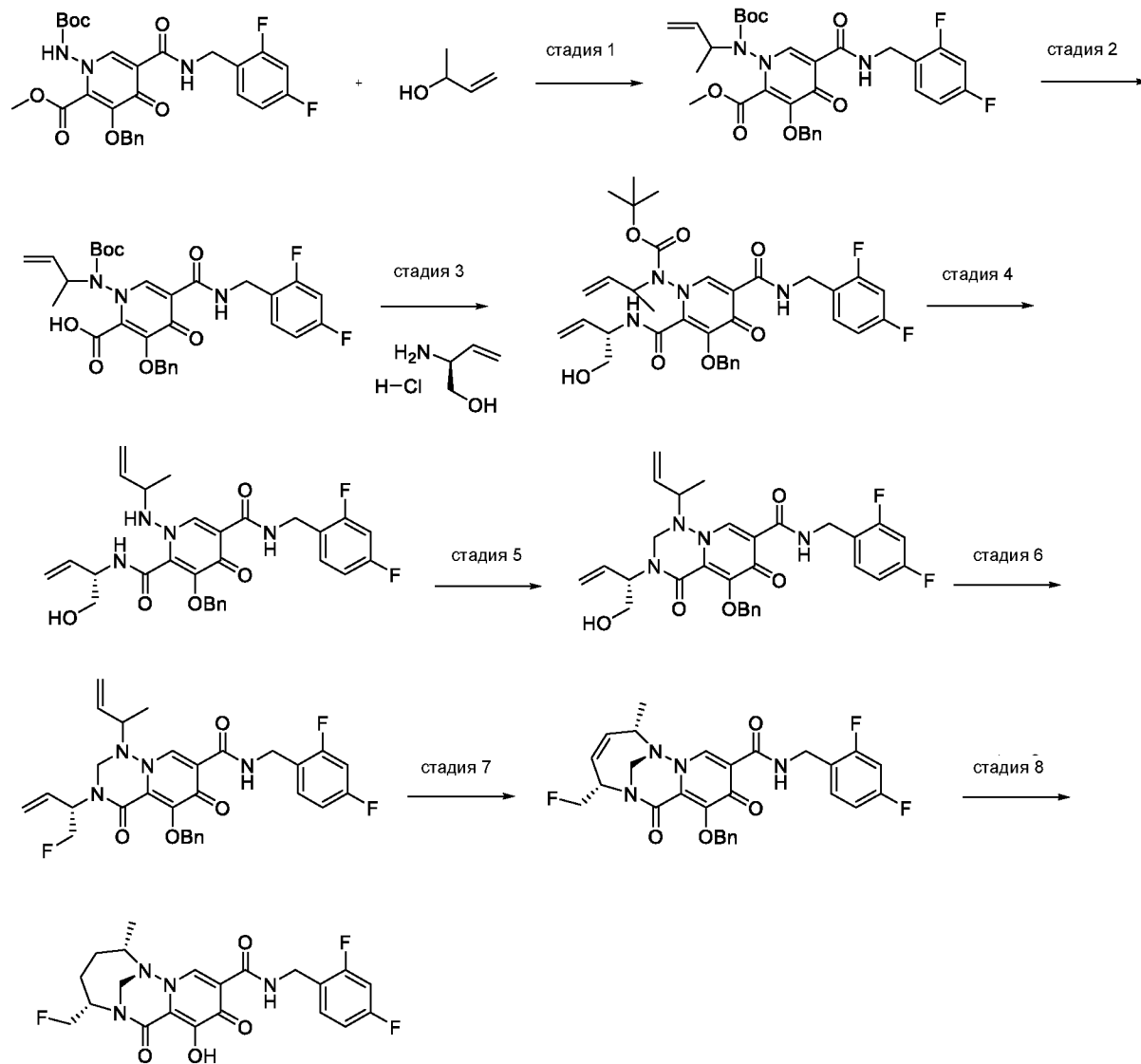
[0514] (1R,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C94):
МС (m/z): 447,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,45 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,44 (q, J = 9,3, 8,5 Гц, 1H), 6,97 (t, J = 10,0 Гц, 2H), 4,83 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,66 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,60 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,74 – 3,30 (m, 1H), 1,74 – 1,52 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 1,12 (d, J = 6,9 Гц, 3H).

Пример 95: Получение (1S,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C95):



[0515] (1S,2S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6- метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксаимид (**C**) (20 мг, 0,037 ммоль), полученный в соответствии с примером 90, растворяли в EtOH (3 мл) и добавляли 10% Pd-C (8 мг, 0,0075 ммоль). Гидрогенолиз выполняли с использованием баллона H₂ при комн. темп. в течение 7 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат собирали и концентрировали досуха. Остаток поглощали MeOH и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с 50–100% CH₃ CN в воде с 0,1% ТФУ с получением требуемого продукта (1S,2S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-2,5,5-триметил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксаида. МС (m/z): 447,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 8,57 – 8,18 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (d, J = 22,1 Гц, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,78 – 5,26 (m, 1H), 5,19 – 4,14 (m, 4H), 3,97 (s, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,82 – 1,67 (m, 3H), 1,46 – 1,31 (m, 3H), 1,30 (s, 3H).

Пример 96: Получение (1R,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (С96):



Стадия 1: Синтез метил 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата:

[0516] К перемешиваемой смеси метил 3-(бензилокси)-1-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата (8,0 г, 14,7 ммоль) и бут-3-ен-2-ола (1,592 г, 22,1 ммоль) в ТГФ (75 мл) при

комнатной температуре добавляли трифенилфосфин (5,79 г, 22,1 ммоль). Полученную смесь охлаждали до 0°C, добавляли диизопропилазодикарбоксилат (4,46 г, 22,1 ммоль), вновь полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., после чего ее удаляли из охлаждающей бани и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь фильтровали через слой силикагеля, промывали 60% EtOAc/гексан, фильтрат смешивали с силикагелем, концентрировали и очищали посредством нормально-фазовой хроматографии. ЖХ-МС-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₁H₃₃F₂N₃O₇, теоретич.: 597,23, обнаруж.: 597,87.

Стадия 2: Синтез 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты:

[0517] Метил 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (10,0 г, 16,7 ммоль) растворяли в смеси MeOH (96 мл), ТГФ (48 мл) и воды (48 мл). К данной перемешиваемой смеси добавляли LiOH·H₂O (4,21 г, 100 ммоль). Полученную смесь нагревали до 60°C в течение 6 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, остаток разбавляли EtOAc, подкисляли до pH~4 с использованием 1 н. HCl, слои разделяли, органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. ЖХ-МС-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₃₀H₃₁F₂N₃O₇, теоретич.: 583,21, обнаруж.: 583,868.

Стадия 3: Синтез трет-бутил-(3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-2-(((S)-1-гидроксипут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)(бут-3-ен-2-ил)карбамата:

[0518] К смеси 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил(трет-бутоксикарбонил)амино)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты (1,5 г, 2,57 ммоль) и (2S)-2-аминобут-3-ен-1-ола;гидрохлорида (381 мг, 3,08 ммоль) в ДХМ

(12,0 мл) при комнатной температуре добавляли 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид HCl (736 мг, 3,86 ммоль) с последующим добавлением 1-гидрокси-7-азабензотриазола (525 мг, 3,86 ммоль) и DIEA (1,329 г, 10,3 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляли ДХМ, промывали 10% лимонной кислотой, соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии.

Стадия 4. Синтез 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-иламино)-N⁵-(2,4-дифторбензил)-N²-((S)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида:

[0519] Трет-бутил-(3-(бензилокси)-5-((2,4-дифторбензил)карбамоил)-2-(((S)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)карбамоил)-4-оксопиридин-1(4H)-ил)(бут-3-ен-2-ил)карбамат (700 мг, 1,07 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре и обрабатывали 4 н. HCl в 1,4-диоксане (10 мл) в течение 90 минут. Реакционную смесь концентрировали, выпаривали с этилацетатом (x5), а затем выпаривали с ацетонитрилом (x5). Применяли непосредственно на следующей стадии.

Стадия 5: Синтез 5-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-3-((S)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0520] 3-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-иламино)-N⁵-(2,4-дифторбензил)-N²-((S)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида (300 мг, 0,543 ммоль) растворяли в ацетонитриле (1 мл). Полученную смесь нагревали до 88°C. К данной горячей смеси добавляли параформальдегид (42,9 мг, 1,36 ммоль) с последующим добавлением ТФУ (0,15 мл). Нагревание продолжали в течение 15 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Затем

полученный остаток затем растворяли в ДМФА (2 мл), последовательно добавляли бензилбромид (111 мг, 0,652 ммоль) и карбонат калия (600 мг, 4,34 ммоль). Полученную смесь нагревали до 70°C в течение 2 часов. Затем его охлаждали до комнатной температуры, разделяли между этилацетатом и водой, органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, очищали нормально-фазовой хроматографией. ЖХ-МС-ESI+ (m/z): расщ. Н⁺ для C₃₀H₃₀F₂N₄O₅, теоретич.: 564,22, обнаруж.: 565,102.

Стадия 6: Синтез 5-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-3-((S)-1-фторбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксиамида:

[0521] 5-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-3-((S)-1-гидроксибут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксиамид (180 мг, 0,32 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл) и охлаждали до 0°C. К данной холодной смеси по капле добавляли бис(2-метоксиэтил)аминосеры трифторид (423 мг, 1,91 ммоль). Реакционную смесь удаляли с охлаждающей бани после добавления и оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при данной температуре в течение ночи. Затем реакционную смесь снова охлаждали до 0°C, гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия при интенсивном перемешивании. Смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, очищали посредством нормально-фазовой хроматографии. ЖХ-МС-ESI+ (m/z): расщ. Н⁺ для C₃₀H₂₉F₃N₄O₄, теоретич.: 566,21, обнаруж.: 567,120.

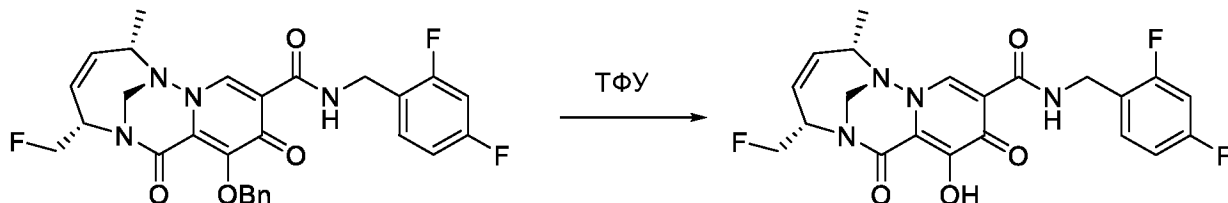
Стадия 7. Синтез (1R,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-5-(фторметил)-2-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазин-10-карбоксиамида:

[0522] 5-(бензилокси)-1-(бут-3-ен-2-ил)-N-(2,4-дифторбензил)-3-((S)-1-фторбут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (100 мг, 0,177 ммоль) растворяли в ДХЭ (3 мл). Добавляли катализатор Ховейда-Граббса II (11,1 мг, 0,0177 ммоль). Полученную смесь продували аргоном в течение 5 минут, затем ее герметизировали и нагревали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии. ЖХ-МС-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₂₈H₂₅F₃N₄O₄, теоретич.: 538,18, обнаруж.: 539,105.

Стадия 8: Синтез (1R,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

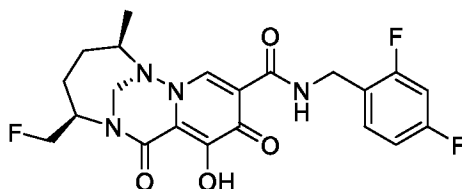
[0523] (1R,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-5-(фторметил)-2-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (20 мг, 0,0371 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) при комнатной температуре. К данной перемешиваемой смеси добавляли 10% Pd/C (4 мг). Полученную смесь дегазировали и продували азотом три раза, дегазировали и продували водородом три раза, а затем гидрировали в атмосфере водорода в течение 1 часа. Реакционную смесь дегазировали и продували азотом, фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали, очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. ЖХ-МС-ESI+ (m/z): расщ. H⁺ для C₂₁H₂₁F₃N₄O₄, теоретич.: 450,15, обнаруж.: 451,224. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,34 (t, J = 5,9 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,42 (td, J = 8,6, 6,6 Гц, 1H), 7,25 (ddd, J = 10,5, 9,3, 2,6 Гц, 1H), 7,07 (td, J = 8,6, 2,6 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,71 – 4,43 (m, 6H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,61 – 1,39 (m, 2H), 1,28 (d, J = 7,1 Гц, 3H).

Пример 97: Получение (1R,2S,5S)-N-(2,4-дифторбензил)-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C97):



[0524] (1R,2S,5S)-8-(бензилокси)-N-(2,4-дифторбензил)-5-(фторметил)-2-метил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (20 мг, 0,0371 ммоль), полученный в соответствии с примером 96, обрабатывали смесью ДХМ (1,5 мл) и ТФУ (1,5 мл) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию концентрировали и очищали посредством обращенно-фазовой ВЭЖХ. ЖХ-МС-ESI⁺ (m/z): расщ. Н⁺ для C₂₁H₁₉F₃N₄O₄, теоретич.: 448,14, обнаруж.: 449,179. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,19 – 10,11 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 5,81 (dt, J = 11,4, 2,3 Гц, 1H), 5,66 – 5,59 (m, 1H), 5,54 – 5,39 (m, 1H), 5,13 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,80 – 4,55 (m, 5H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 1,37 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

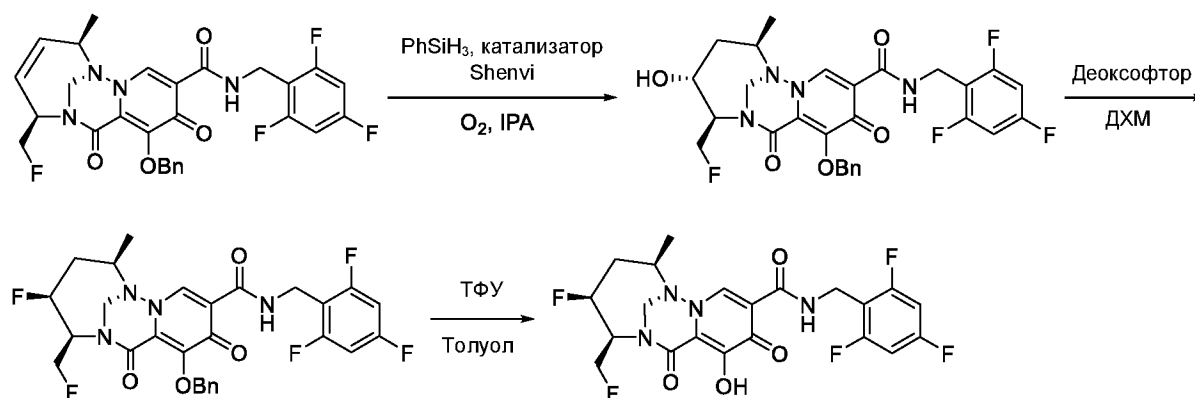
Пример 98: Получение (1S,2R,5R)-N-(2,4-дифторбензил)-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C98):



[0525] (1S,2R,5R)-N-(2,4-дифторбензил)-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида

получали в соответствии с примером 96, за исключением использования (2R)-2-аминобут-3-ен-1-ола вместо гидрохлорида (2S)-2-аминобут-3-ен-1-ола на стадии 3. ЖХ-МС-ESI+ (m/z): расщ. Н⁺ для C₂₁H₂₁F₃N₄O₄, теоретич.: 450,15, обнаруж.: 451,12. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,33 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,44 (td, J = 9,2, 8,8, 6,5 Гц, 1H), 7,06 – 6,86 (m, 2H), 4,79 – 4,39 (m, 7H), 3,63 – 3,58 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 2H), 1,62 (dt, J = 7,1, 3,5 Гц, 2H), 1,32 (d, J = 7,2 Гц, 3H).

Пример 99: Получение (1S,2R,4S,5S)-4-фтор-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C99):



Стадия 1: Синтез (1S,2R,4R,5R)-8-(бензилокси)-5-(фторметил)-4-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0526] К (1S,2R,5R)-8-(бензилокси)-5-(фторметил)-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамиду (116 мг, 0,208 ммоль), полученному в соответствии с примером 50, в IPA (3 мл) добавляли PhSiH₃ (45,1 мг, 0,417 ммоль), а затем кат. Shenvi (7,56 мг, 0,0012 ммоль), затем смесь перемешивали в атмосфере O₂ в течение 24 ч. при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили добавлением 10% тиосульфата натрия, затем ее

экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором и сушили с MgSO_4 . Растворитель удаляли под вакуумом. Неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 574,98.

Стадия 2: Синтез (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-4-фтор-5-(фторметил)-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

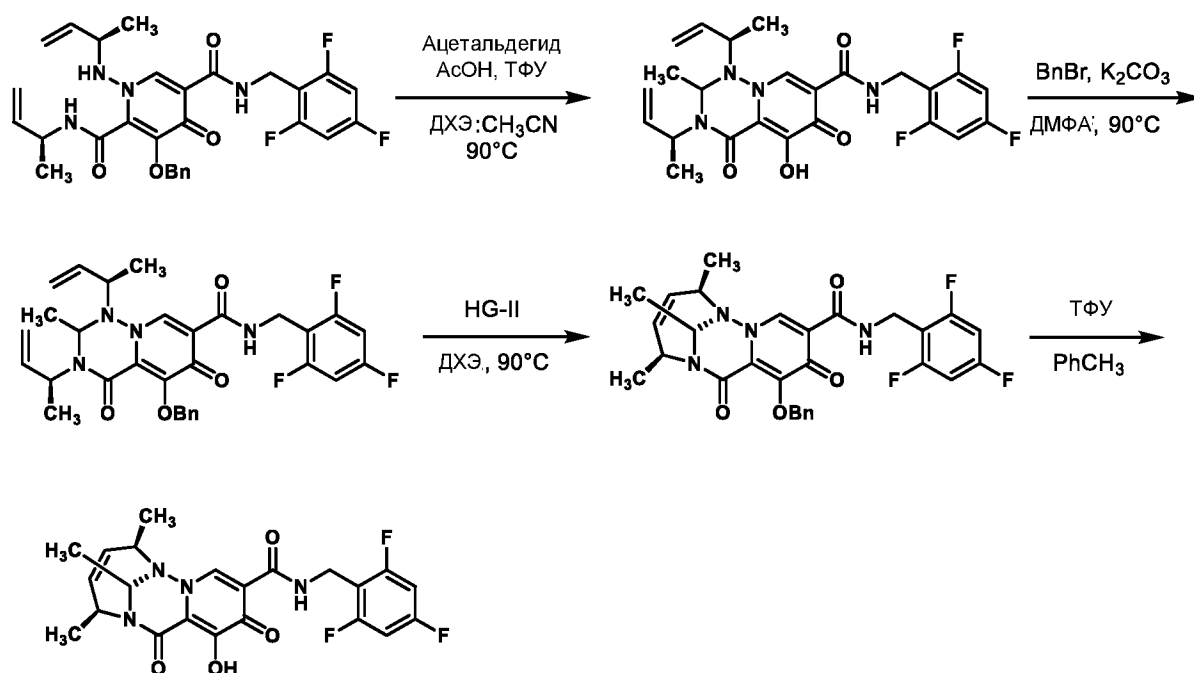
[0527] К (1S,2R,4R,5R)-8-(бензилокси)-5-(фторметил)-4-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамиду (30 мг, 0,0522 ммоль) при 0°C добавляли деоксофтор (2,7 Н в толуоле) (0,193 мл, 0,522 ммоль) в ДХМ (1 мл) в пластиковом флаконе. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию гасили насыщ. NaHCO_3 при 0°C и три раза экстрагировали ДХМ. Органическую фазу промывали соевым раствором и сушили с MgSO_4 . Неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения. МС (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 577,4.

Стадия 3: Синтез (1S,2R,4S,5S)-4-фтор-5-(фторметил)-8-гидрокси-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0528] К (1S,2R,4S,5S)-8-(бензилокси)-4-фтор-5-(фторметил)-2-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (66,2 мг, 0,115 ммоль) добавляли ТФУ (0,5 мл) в толуоле (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли под вакуумом и неочищенный материал очищали посредством препаративной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения. МС

(m/z) $[M+H]^+$ 487,05. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,18 (d, $J = 5,1$ Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 6,80 – 6,56 (m, 2H), 5,41 – 5,21 (m, 1H), 5,12 – 4,88 (m, 2H), 4,86 – 4,55 (m, 4H), 3,49 (s, 1H), 2,46 – 2,26 (m, 1H), 2,10 – 1,86 (m, 1H), 1,56 (dd, $J = 7,3, 2,3$ Гц, 3H), 1,54 – 1,14 (m, 1H).

Пример 100: Получение (1S,2R,5S)-8-гидрокси-2,5,13-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C100)



Стадия 1: Синтез 1-((R)-бут-3-ен-2-ил)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-2-метил-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0529] В сосуд для микроволновой обработки объемом 20 мл последовательно добавляли 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-1-(((R)-бут-3-ен-2-ил)амино)-4-оксо-N5 - (2,4,6-трифторбензил)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамид (500 мг, 0,90 ммоль, 1,0 экв.), полученный способом, аналогичным примеру 24, за исключением того, что использовали (S)-бут-3-ен-2-ол вместо бут-3-ен-2-ола со стадии 2, ацетальдегид (0,5 мл,

8,97 ммоль, 10 экв.), дихлорэтан (3,2 мл) и ацетонитрил (3,2 мл), ледяную уксусную кислоту (354 мкл, 6,14 ммоль, 6,8 экв.) и трифторуксусную кислоту (354 мкл, 4,58 ммоль, 5,1 экв.) добавляли последовательно, и флаконы немедленно закрывали и переносили на горячую плиту, предварительно нагретую до 90°C. Растворы оставляли для перемешивания 90°C в течение 16,5 часа, после чего флаконы удаляли от нагрева до температуры окружающей среды. Содержимое флакона объединяли в колбе Эрленмейера объемом 100 мл и добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (30 мл) и этилацетат (20 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Затем слои разделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл) и объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 1-((R)-бут-3-ен-2-ил)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-2-метил-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид. ЭР/МС: 491,171 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез 5-(бензилокси)-1-((R)-бут-3-ен-2-ил)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-2-метил-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид:

[0530] Во флакон на 20 мл добавляли 1-((R)-бут-3-ен-2-ил)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-2-метил-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (123 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), карбонат калия (178 мг, 1,3 ммоль, 5,1 экв.) и диметилформамид (6 мл). К суспензии добавляли бензилбромид (89 мкл, 0,75 ммоль, 3,0 экв.), а затем суспензию нагревали до 90°C в течение 23 часов, после чего реакционную смесь оставляли для охлаждения до температуры окружающей среды. Реакционную смесь гасили водным хлоридом лития (10% масс./масс., 10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали в CH₂Cl₂ (2 x 15 мл) и объединенные

органические экстракты промывали водой (2 x 15 мл), соевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0–100% EtOAc/гексаны) с получением 5-(бензилокси)-1-((R)-бут-3-ен-2-ил)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-2-метил-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида. ЭР/МС: 581,182 [M+H]⁺.

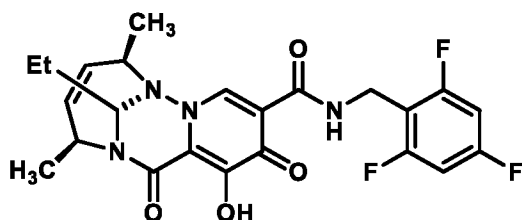
Стадия 3: Синтез (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5,13-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0531] Во флакон на 20 мл добавляли 5-(бензилокси)-1-((R)-бут-3-ен-2-ил)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-2-метил-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (76 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), катализатор Ховейда-Граббса 2-го поколения (8,3 мг, 0,013 ммоль, 10 мол. %) и дихлорэтан (5 мл). Раствор дегазировали и помещали в атмосферу аргона (выполняли в трех повторностях). Затем колбу оснащали воздушным конденсатором и нагревали до 80°C в течение 21 часа, после чего нагрев удаляли и оставляли остывать до температуры окружающей среды. Твердые вещества удаляли фильтрованием, летучие вещества удаляли в вакууме и полученный остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии (0–100% EtOAc/гексаны) с получением (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5,13-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. ЭР/МС: 553,183 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез (1S,2R,5S)-8-гидрокси-2,5,13-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

[0532] В колбу объемом 3,7 мл добавляли (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5,13-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (43 мг, 0,077 ммоль, 1,0 экв.), толуол (0,7 мл) и трифторуксусную кислоту (0,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4,5 часа, после чего летучие вещества удаляли в вакууме, а полученный остаток очищали препаративной ВЭЖХ (0–100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ с 0,1% модификатора ТФУ) с получением (1S,2R,5S)-8-гидрокси-2,5,13-триметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида. ЭР/МС: 463,215 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 1,1$ Гц, 1H), 6,67 (t, $J = 8,1$ Гц, 2H), 5,59 (d, $J = 11,5$ Гц, 1H), 5,50 – 5,39 (m, 1H), 5,35 (dt, $J = 11,6, 3,0$ Гц, 1H), 5,18 (q, $J = 6,7$ Гц, 1H), 4,75 – 4,59 (m, 2H), 3,66 (dt, $J = 6,8, 3,3$ Гц, 1H), 1,38 (dd, $J = 7,1, 5,9$ Гц, 6H), 1,28 (d, $J = 6,6$ Гц, 3H).

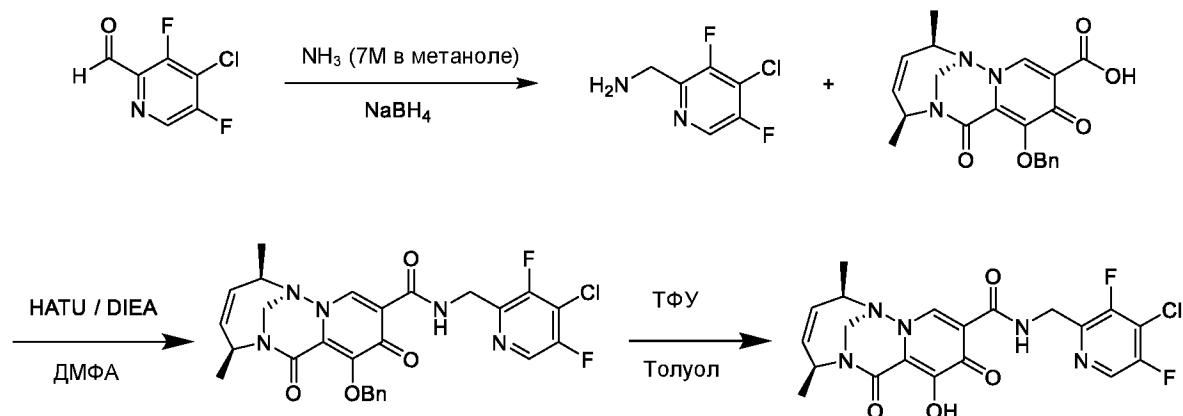
Пример 101: Получение (1S,2R,5S)-13-этил-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C101)



[0533] (1S,2R,5S)-13-этил-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида получали способом, аналогичным примеру 100, за исключением использования пропанола вместо ацетальдегида на стадии 1. ЭР/МС: 477,186 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,24 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 6,67 (t, $J = 8,1$ Гц, 2H), 5,66 – 5,50 (m, 1H), 5,50 – 5,42 (m, 1H), 5,34 (dt, $J = 11,6, 3,0$ Гц, 1H), 4,83 (t, $J = 7,3$ Гц, 1H), 4,74 –

4,58 (m, 2H), 3,68 (dd, J = 6,6, 3,3 Гц, 1H), 1,52 (ddp, J = 21,9, 14,5, 7,5 Гц, 2H), 1,38 (dd, J = 10,5, 7,1 Гц, 6H), 0,96 (t, J = 7,4 Гц, 3H).

Пример 102: Получение (1S,2R,5S)-N-((4-хлор-3,5-дифторпиридин-2-ил)метил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метано-пиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C102)



Стадия 1: Синтез (4-хлор-3,5-дифторпиридин-2-ил)метанамина:

[0534] Молекулярное сито 4 Å (1 г) добавляли к 4 мл 7 Н NH₃ в MeOH. Перемешивали в течение 2 часов. Молекулярное сито удаляли посредством фильтрования. Фильтрат обрабатывали 4-хлор-3,5-дифторпиколиналидегидом (202 мг, 1,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0⁰С. NaBH₄ (65 мг, 1,71 ммоль) добавляли при 0⁰С. Затем реакционную смесь нагревали до к. т. Через 2 часа реакцию гасили насыщ. NaHCO₃ (10 мл). Для экстракции неочищенного продукта добавляли EtOAc (2 x 10 мл). Затем органический слой обрабатывали 1 н. HCl (10 мл). Водный слой собирали и обрабатывали NaHCO₃ (насыщ.) для получения рН = 8. Для экстракции продукта использовали Me-ТГФ (1 x 10 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали досуха с получением продукта, который можно использовать непосредственно без дополнительной очистки. МС (m/z): 179,0 [M+H]⁺.

Стадия 2: Синтез (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-((4-хлор-3,5-дифторпиримидин-2-ил)метил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида:

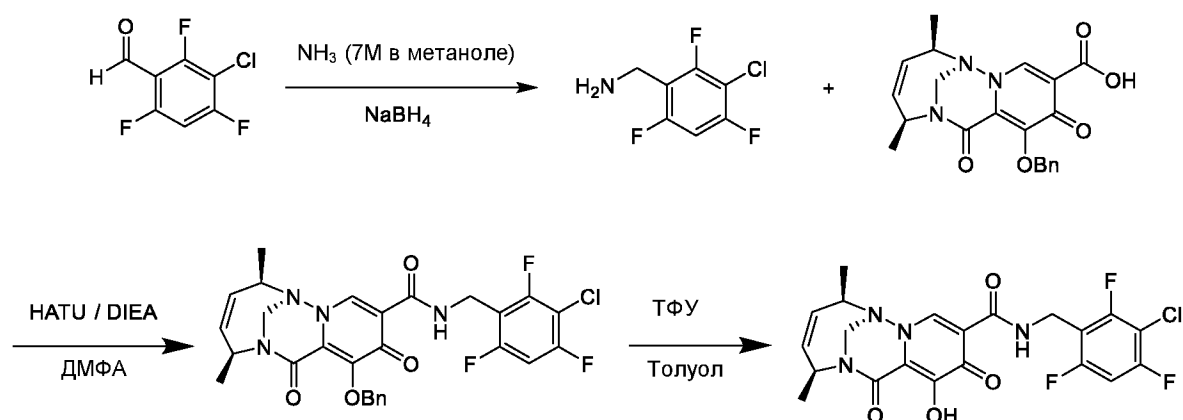
[0535] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоновую кислоту (150 мг, 0,379 ммоль), полученную в соответствии с примером 63, растворяли в ДМФА (1 мл) при комн. темп. В атмосфере аргона добавляли DIEA (0,264 мл, 1,52 ммоль). Полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли HATU (216 мг, 0,569 ммоль). Затем полученную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. К данной реакционной смеси добавляли раствор (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина (102 мг, 0,569 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и обрабатывали смесью насыщенного водного раствора NH₄Cl (10 мл) и воды (10 мл). Затем органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл). Затем органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью 0-100% EtOAc/гексаны с получением продукта. МС (*m/z*): 556,1 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (1S,2R,5S)-N-((4-хлор-3,5-дифторпиримидин-2-ил)метил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида

[0536] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-((4-хлор-3,5-дифторпиримидин-2-ил)метил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (100 мг, 0,180 ммоль) растворяли в толуоле (2 мл) при комн. темп. ТФУ (2 мл) осторожно добавляли при перемешивании. Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакционную смесь

концентрировали досуха. Остаток поглощали с использованием MeOH и очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с градиентом 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. Лиофилизация обеспечивала продукт МС (m/z): 466,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,43 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 5,67 (dt, J = 11,4, 2,5 Гц, 1H), 5,40 (ddt, J = 16,9, 10,3, 5,3 Гц, 2H), 5,02 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 4,78 (dd, J = 5,7, 1,8 Гц, 2H), 4,58 (d, J = 14,3 Гц, 1H), 3,84 (tt, J = 6,7, 3,4 Гц, 1H), 1,35 (dd, J = 7,1, 2,9 Гц, 6H).

Пример 103: Получение (1S,2R,5S)-N-(3-хлор-2,4,6-трифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C103)



Стадия 1: Синтез (3-хлор-2,4,6-трифторфенил)метанамина:

[0537] Молекулярное сито 4 Å (1 г) добавляли к 4 мл 7 н. NH₃ в MeOH. Перемешивали в течение 2 часов. Молекулярное сито удаляли посредством фильтрования. Фильтрат обрабатывали 3-хлор-2,4,6-трифторбензальдегидом (1000 мг, 5,14 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C. NaBH₄ (292 мг, 7,71 ммоль) добавляли при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали до к. т. Через 2 часа реакцию гасили насыщ. NaHCO₃ (10 мл). Для экстракции неочищенного продукта добавляли EtOAc (2 x 10 мл). Затем

органический слой обрабатывали 1 н. HCl (10 мл). Водный слой собирали и обрабатывали NaHCO₃ (насыщ.) для получения pH = 8. Для экстракции продукта использовали Me-ТГФ (1 x 10 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали досуха с получением продукта, который можно использовать непосредственно без дополнительной очистки. MS (m/z): 196,0 [M+H]⁺.

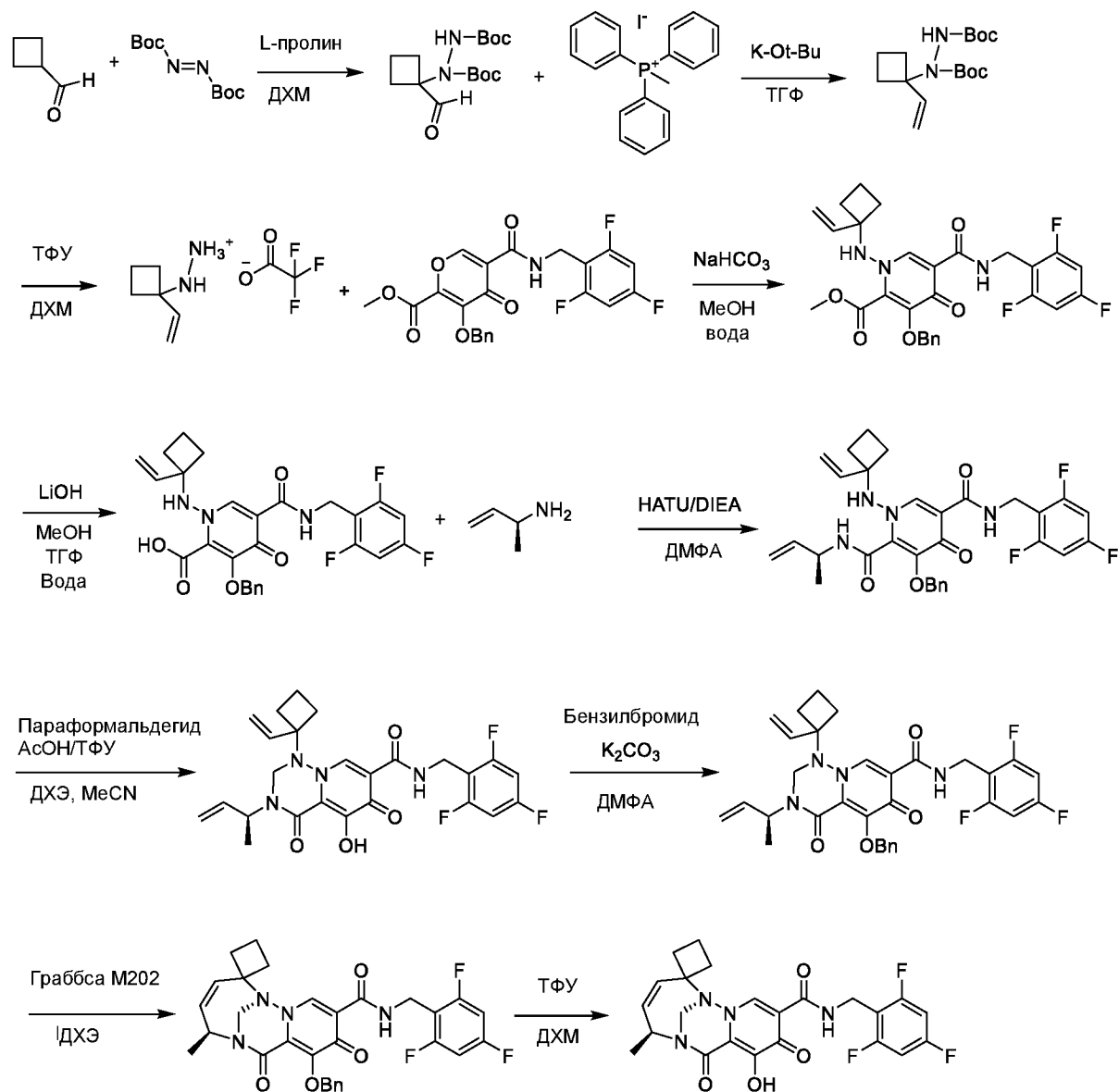
Стадия 2: Синтез (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4,6-трифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида:

[0538] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоновую кислоту (200 мг, 0,506 ммоль), полученную в соответствии с примером 63, растворяли в ДМФА (1 мл) при комн. темп. DIEA (0,35 мл, 2,02 ммоль) добавляли в атмосфере аргона. Полученную реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли NATU (250 мг, 0,658 ммоль). Затем полученную смесь нагревали до комн. темп. и перемешивали в течение 1 ч. К данной реакционной смеси добавляли раствор (3-хлор-2,4,6-трифторфенил)метанамина (148 мг, 0,759 ммоль) в ДМФА (0,5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и обрабатывали смесью насыщенного водного раствора NH₄Cl (10 мл) и воды (10 мл). Затем органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным солевым раствором (10 мл). Затем органическую фазу отделяли и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью 0-100% EtOAc/гексаны с получением продукта. MS (m/z): 572,9 [M+H]⁺.

Стадия 3: Получение (1S,2R,5S)-N-(3-хлор-2,4,6-трифторбензил)-8-гидрокси-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро- 1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10- карбоксамида

[0539] (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-N-(3-хлор-2,4,6-трифторбензил)-2,5-диметил-7,9-диоксо-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид (130 мг, 0,227 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл) при комн. темп. LiCl (58 мг, 1,36 ммоль) добавляли. Полученную реакционную смесь нагревали при перемешивании при 100°C в течение 6 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и обрабатывали NH₄Cl (насыщенный водн.) (10 мл) и 1 н. HCl (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Концентрация органической экстракции обеспечивала неочищенный продукт. Для дополнительной очистки с использованием колонки с силикагелем (0–100% EtOAc/Hex) получали продукт. МС (m/z): 483,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонитрил-d₃) δ 10,26 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,05 (td, J = 9,5, 2,2 Гц, 1H), 5,66 (dt, J = 11,4, 2,4 Гц, 1H), 5,46 – 5,32 (m, 2H), 5,01 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,65 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 4,56 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 3,83 (tt, J = 7,0, 3,6 Гц, 1H), 1,37 – 1,28 (m, 6H).

Пример 104: Получение (1'S,5'S)-8'-гидрокси-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-7',9'-дигидро-5'H-спиро[циклобутан-1,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамид (C104)



Стадия 1: Синтез ди-трет-бутил 1-(1-формилциклобутил)гидразин-1,2-дикарбоксилата

[0540] Циклобутанкарбальдегид (1,64 г, 19,5 ммоль) и ди-трет-бутил-дiazen-1,2-дикарбоксилат (3 г, 13 ммоль) растворяли в ДХМ. Затем добавляли L-пролин (0,15 г, 1,3 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем нагревали при 40°C в течение 5 часов. Растворитель удаляли посредством

вращающегося испарителя. Остаток разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (50 мл).

Добавляли солевой раствор для облегчения разделения. Органическую фазу отделяли и промывали водой и солевым раствором. Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением бледно-желтого твердого вещества. Очистка на колонке с силикагелем с помощью 0-100% EtOAc в гексанах обеспечивала продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 9,99 – 9,39 (br, 1H), 7,69 – 6,55 (br, 1H), 2,48 – 2,20 (m, 4H), 1,82 (d, J = 15,2 Гц, 2H), 1,61 – 1,34 (m, 18H).

Стадия 2: Синтез ди-трет-бутил-1-(1-винилциклобутил)гидразин-1,2-дикарбоксилата

[0541] К суспензии йодида метилтрифенилфосфония (5,56 г, 13,5 ммоль) в ТГФ (25 мл) при 0°C добавляли КОтВу (1,51 г, 13,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Раствор ди-трет-бутил 1-(1-формилциклобутил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (2,12 г, 6,74 ммоль) в ТГФ (10 мл) по капле добавляли в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 17 ч. реакцию смесь охладили до 0°C. Добавляли EtOAc (20 мл). Полученную реакцию смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические фазы концентрировали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc/гексаны) обеспечивала продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,01 (br, 1H), 6,14 (dd, J = 17,4, 10,6 Гц, 1H), 5,31 – 4,97 (m, 2H), 2,53 – 2,22 (m, 2H), 2,17-1,99 (m, 2H), 1,83 – 1,64 (m, 2H), 1,44 (d, J = 16,0 Гц, 18H).

Стадия 3: Синтез 2-(1-винилциклобутил)гидразин-1-ия 2,2,2-трифторацетата:

[0542] Ди-трет-бутил 1-(1-винилциклобутил) гидразин-1,2-дикарбоксилат (1,25 г, 4 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл) при комнатной температуре и охлаждали на ледяной бане в атмосфере аргона. Добавляли ТФУ (15 мл). Полученную реакцию смесь

оставляли нагреваться до комн. темп. и перемешивали в течение 17 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток помещали в высокий вакуум в течение 5 часов с получением продукта. МС (m/z): 113,0 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез метил 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((1-винилциклобутил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата:

[0543] 2-(1-Винилциклобутил)гидразин-1-ия 2,2,2-трифторацетат (900 мг, 4 ммоль) растворяли в MeOH (20 мл). Затем в виде твердого вещества добавляли NaHCO₃ (1,4 г, 16,8 ммоль). Затем в виде твердого вещества добавляли метил 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4Н-пиран-2-карбоксилат (1,5 г, 3,35 ммоль). Добавляли воду (10 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 17 часов. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и обрабатывали соевым раствором (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением продукта. МС (m/z): 542,0 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((1-винилциклобутил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты:

[0544] Метил 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((1-винилциклобутил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1,82 г, 3,36 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл), воде (15 мл) и ТГФ (10 мл) при комн. темп. Добавляли LiOH (5 М в воде, 5,38 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь осторожно концентрировали для удаления MeOH. Остаток разбавляли и промывали некоторым количеством воды (30 мл) и подкисляли 1 н. HCl до pH = 3. Для экстракции добавляли EtOAc (50 мл). Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали дополнительным количеством EtOAc (30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором. Отделенную

органическую фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением кислотного продукта. МС (m/z): 527,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6: Синтез (S)-3-(бензилокси)-N2-(бут-3-ен-2-ил)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1-((1-винилциклобутил)амино)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида:

[0545] 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((1-винилциклобутил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту (1,71 г, 3,24 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляли DIEA (2,82 мл, 16,2 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли HATU (1,946 г, 4,86 ммоль). Реакционную смесь оставляют перемешиваться при низкой температуре в течение 5 мин., после чего охлаждающую баню убирают. Реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. Затем добавляли соль HCl (S)-бут-3-ен-2-амина (0,816 г, 7,59 ммоль) в одной части. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и последовательно промывали NaHCO_3 (насыщ.) (20 мл)/вода (20 мл), NH_4Cl (20 мл), водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением продукта: МС (m/z): 581,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 7. Синтез (S)-3-(бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-((1-винилциклобутил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-тиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0546] (S)-3-(бензилокси)-N2-(бут-3-ен-2-ил)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1-((1-винилциклобутил)амино)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамид (1,8 г, 3,1 ммоль) растворяли в ACN (6 мл) и ДХЭ (6 мл). Добавляли параформальдегид (245 мг, 7,75 ммоль). По капле добавляли AcOH (0,86 мл) и ТФУ (0,86 мл) без перемешивания.

Реакционную смесь нагревали в атмосфере аргона до 85°C при перемешивании и выдерживали в течение 24 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью 0-100% EtOAc/гексаны с получением продукта. МС (m/z): 503,2 [M+H]⁺.

Стадия 8: Синтез (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(1-винилциклобутил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0547] (S)-3-(бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(1-винилциклобутил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (1,16 г, 2,31 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) при комн. темп. Добавляли K₂CO₃ (2,44 г, 17,7 ммоль). Затем добавляли VnBr (1,38 г, 8,08 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 73°C (темп. темп.) в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и обрабатывали водой (20 мл). Органическую фазу отделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и соевым раствором. Концентрация органической фазы обеспечивала неочищенный продукт. Дополнительная очистка на колонке с силикагелем с добавлением 0–100% EtOAc/Hex обеспечивала продукт. МС (m/z): 593,1 [M+H]⁺.

Стадия 9: Синтез (1'S,5'S)-8'-(бензилокси)-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-7',9'-дигидро-5'H-стиро[циклобутан-1,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида:

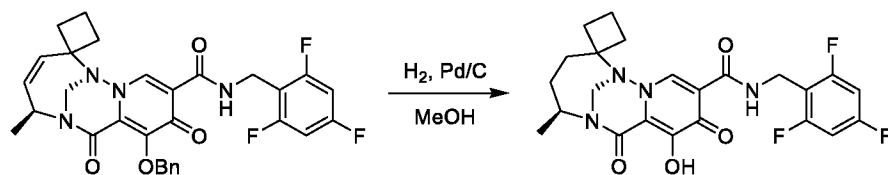
[0548] (S)-5-(бензилокси)-3-(бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(1-винилциклобутил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (0,5 г, 0,85 ммоль) растворяли в дихлорэтаноле (15 мл). Раствор барботировали газообразным аргоном в течение 10 мин. Добавляли катализатор Граббса M202 (211 мг,

0,22 ммоль). Затем продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере аргона в течение 24 часов. Другой цикл добавления Граббса M202 (211 мг, 0,22) применяли с последующим продувкой газообразным аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь снова нагревали при 80°C в течение 24 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью 0-100% EtOAc/гексаны с получением продукта. МС (m/z): 565,1 [M+H]⁺.

Стадия 10: Синтез (1'S,5'S)-8'-гидрокси-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-7',9'-дигидро-5'H-спиро[циклобутан-1,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамид:

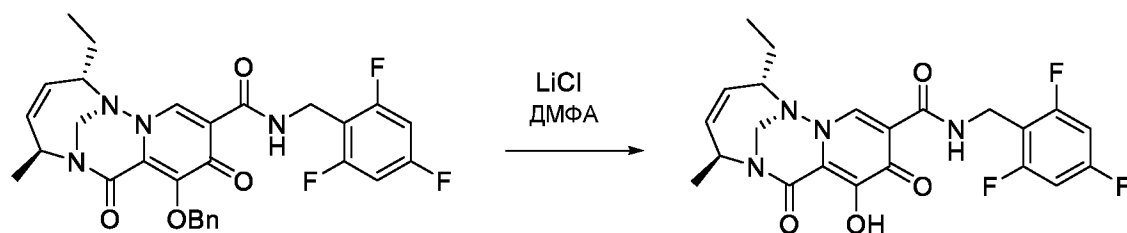
[0549] (1'S,5'S)-8'-(бензилокси)-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-7',9'-дигидро-5'H-спиро[циклобутан-1,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамид (12 мг, 0,0213 ммоль) растворяли в толуоле (8 мл). Добавляли ТФУ (9 мкл) при комн. темп. Полученную реакционную смесь перемешивали при комн. темп. в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ с 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. Лиофилизация обеспечивала продукт МС (m/z): 475,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 10,23 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,05 – 6,82 (m, 2H), 6,05 (dd, J = 11,8, 2,6 Гц, 1H), 5,64 (dd, J = 11,8, 2,3 Гц, 1H), 5,43 – 5,23 (m, 1H), 5,00 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 2H), 4,55 (d, J = 14,4 Гц, 1H), 2,45 – 2,32 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 1,86 – 1,57 (m, 4H), 1,32 (d, J = 7,3 Гц, 3H).

Пример 105: Получение (1'S,5'S)-8'-гидрокси-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-4',5',7',9'-тетрагидро-3'H-спиро[циклобутан-1,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамид (C105)



[0550] (1'S,5'S)-8'-(бензилокси)-5'-метил-7',9'-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-7',9'-дигидро-5'H-спиро[циклобутан-1,2'-[1,6]метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин]-10'-карбоксамида (10 мг, 0,0177 ммоль), полученный в соответствии с примером 104, растворяли в MeOH (10 мл). Добавляли Pd-C (10%) (12 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ атмосферу баллона в течение 6 часов. Затем реакционную смесь фильтровали для удаления катализатора. Фильтрат концентрировали досуха. Остаток очищали обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ с 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. Лиофилизация обеспечивала продукт МС (*m/z*): 477,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 10,35 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 4,64 – 4,57 (m, 4H), 4,45 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 2,21 – 2,00 (m, 4H), 1,85 (dt, J = 15,4, 5,0 Гц, 2H), 1,74– 1,39 (m, 4H), 1,23 (d, J = 6,7 Гц, 3H).

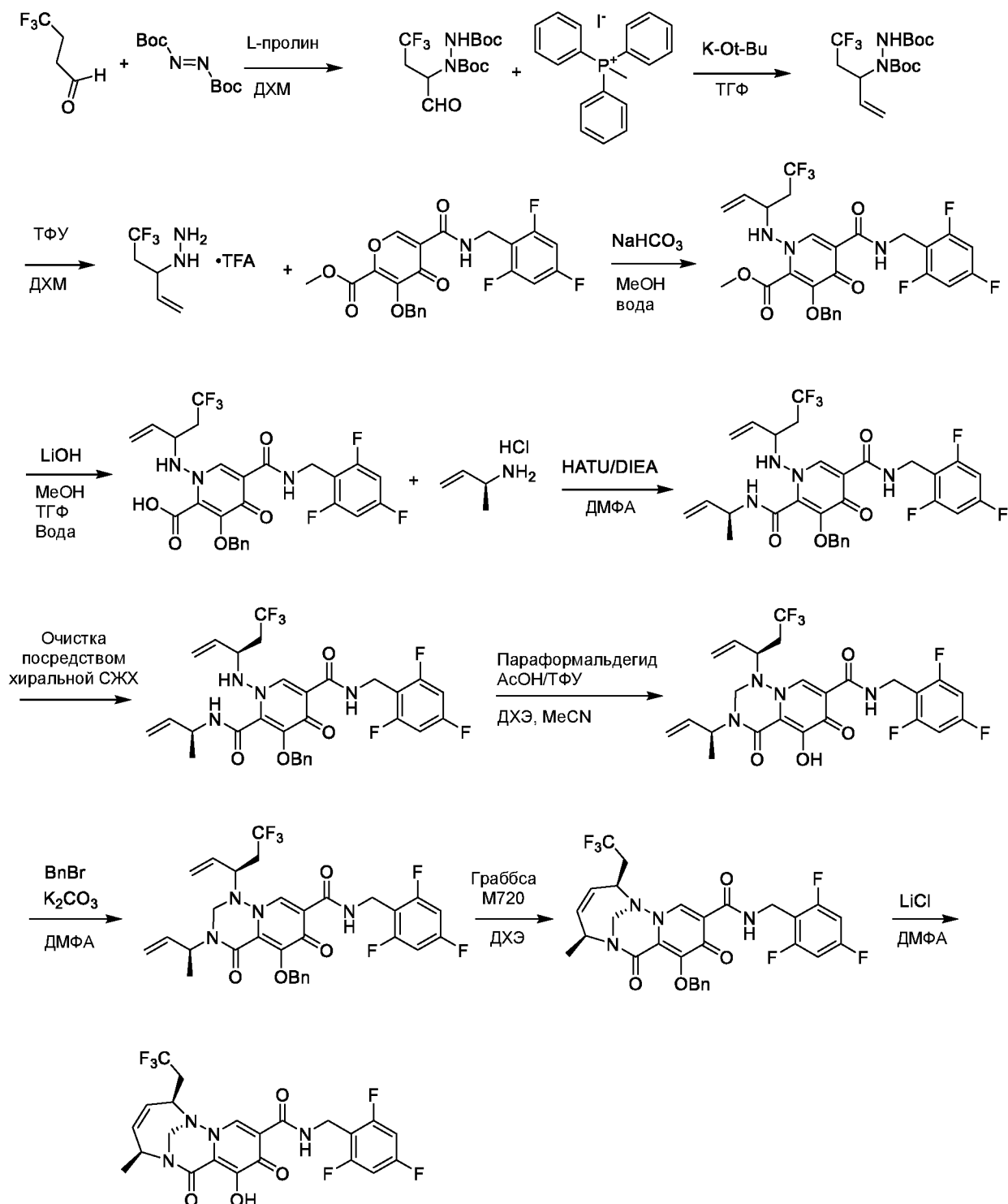
Пример 106: Получение (1S,2S,5S)-2-этил-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C106):



[0551] Реакционную смесь (1S,2S,5S)-8-(бензилокси)-2-этил-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (8 мг, 0,0145 ммоль), полученного в качестве второстепенного продукта (**B**) в соответствии со стадией 2 примера 72, и хлорида лития (6,1 мг, 0,145 ммоль) в ДМФА

(1 мл) перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, загружали на обращенно-фазовую ВЭЖХ, элюируя 5–100% ацетонитрила в воде, с получением указанного в заголовке продукта. МС (m/z) 463,20 $[M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,51 (s, 1H), 6,98 – 6,86 (m, 2H), 5,74 (ddd, $J = 12,3, 3,1, 1,8$ Гц, 1H), 5,57 (ddd, $J = 12,4, 4,7, 2,1$ Гц, 1H), 5,45 – 5,38 (m, 1H), 5,11 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 4,78 (d, $J = 14,4$ Гц, 1H), 4,69 (d, $J = 2,3$ Гц, 2H), 4,47 (dd, $J = 6,6, 3,1$ Гц, 1H), 1,61 (tt, $J = 12,3, 7,3$ Гц, 1H), 1,41 (d, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,24 (ddd, $J = 13,3, 9,4, 7,0$ Гц, 1H), 0,82 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H).

Пример 107: Синтез (1S,2R,5S)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C107):



Стадия 1: Синтез ди-трет-бутил 1-(4,4,4-трифтор-1-оксобутан-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата

[0552] 4,4,4-трифторбутаналь (2,46 г, 19,5 ммоль) и ди-трет-бутил-дiazен-1,2-дикарбоксилат (3 г, 13 ммоль) растворяли в ДХМ (100 мл). Затем добавляли L-пролин (0,15 г, 1,3 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем нагревали при 40°C в течение 17 ч. Растворитель удаляли. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью 0-100% EtOAc с получением продукта. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 9,66 (d, J = 12,9 Гц, 1H), 7,70 – 7,37 (m, 1H), 4,67 – 4,62 (m, 1H), 2,87 (dt, J = 15,5, 12,0, 5,8 Гц, 1H), 2,63 – 2,44 (m, 1H), 1,51 – 1,40 (m, 18H).

Стадия 2: Синтез ди-трет-бутил 1-(5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата

[0553] К суспензии йодида метилтрифенилфосфония (7,03 г, 17 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C добавляли KOtBu (2,0 г, 17,8 ммоль). Смесью становилась желтой суспензией и перемешивалась в течение 30 мин. Раствор ди-трет-бутил 1-(4,4,4-трифтор-1-оксобутан-2-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилата (2,5 г, 7,02 ммоль) в ТГФ (27 мл) по капле добавляли в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 17 ч. реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли EtOAc (20 мл). Полученную реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл) и водой (10 мл). Органическую фазу отделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2x 10 мл). Объединенные органические фазы концентрировали с получением оранжевого пенистого масла. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (0–50% EtOAc/гексаны) обеспечивала продукт. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 7,31 – 6,47 (m, 1H), 6,05 – 5,78 (m, 1H), 5,38 – 5,12 (m, 2H), 4,94 (s, 1H), 2,83 – 2,36 (m, 2H), 1,45 (d, J = 3,4 Гц, 18H).

Стадия 3: Синтез соли (5,5,5-трифторпент-1-ен-3-

ил)гидразинтрифторуксусной кислоты:

[0554] Ди-трет-бутил 1-(5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)гидразин-1,2-дикарбоксилат (1,76 г, 4,97 ммоль) растворяли в ДХМ (40 мл) при комнатной температуре и охлаждали на ледяной бане в атмосфере аргона. Добавляли ТФУ (20 мл). Полученную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 17 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха и остаток помещали в высокий вакуум в течение 5 часов с получением продукта. МС (m/z) 155,1 [M+H]⁺.

Стадия 4. Синтез метил 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата

[0555] Соль (5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)гидразина трифторуксусной кислоты (1,32 г, 4,96 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл). Затем добавляли NaHCO₃ (3,474 г, 41,4 ммоль) в виде твердого вещества, и появлялось некоторое количество пузырьков. Метил 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-4Н-пиран-2-карбоксилат (1,85 г, 4,14 ммоль) добавляли в виде твердого вещества одной порцией. Добавляли по каплям воду (15 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 17 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и обрабатывали соевым раствором (20 мл) и водой (20 мл). Органическую фазу отделяли и концентрировали с получением продукта. МС (m/z) 584,3 [M+H]⁺.

Стадия 5: Синтез 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновой кислоты:

[0556] Метил 3-(бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (2,41 г, 4,13 ммоль) растворяли в MeOH (30 мл), воде (10 мл) и ТГФ (15 мл) при комнатной температуре.

Добавляли LiOH (5 М в воде) (6,61 мл, 33,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 часов. Реакционную смесь осторожно концентрировали для удаления MeOH. Остаток разбавляли и промывали некоторым количеством воды (30 мл), затем подкисляли 1 н. HCl до pH = 3. Добавляли EtOAc (50 мл) и органическую фазу экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором. Отделенную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением продукта. МС (m/z) 570,2 [M+H]⁺.

Стадия 6: Синтез 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1-((5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида:

[0557] 3-(Бензилокси)-4-оксо-5-((2,4,6-трифторбензил)карбамоил)-1-((5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту (2,35 г, 4,13 ммоль) растворяли в ДМФА (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавляли DIEA (3,59 мл, 20,6 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем добавляли HATU (2,478 г, 6,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при данной температуре в течение 5 мин. перед удалением охлаждающей бани. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавляли HCl соль (S)-метил-аллиламина (1,05 г, 9,78 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и последовательно промывали NaHCO₃ (насыщ.) (20 мл), водой (20 мл), NH₄Cl (20 мл), водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением продукта: МС (m/z) 623,3 [M+H]⁺.

Стадия 7. Синтез 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1-(((R)-5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида:

[0558] Смесь двух диастереомеров 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1-(((R)-5,5,5- трифторпент-1-ен-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида подвергали хиральной СЖХ с использованием АДН-25 и элюирование IPA-NH₃ с получением 3-(бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1-(((R)-5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамида в качестве первого пика. МС (m/z) 623,3 [M+H]⁺.

Стадия 8: Синтез 3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(((R)-5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-тиrido[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0559] 3-(Бензилокси)-N2-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4-оксо-N5-(2,4,6-трифторбензил)-1-(((R)-5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)амино)-1,4-дигидропиридин-2,5-дикарбоксамид (0,5 г, 0,803 ммоль) растворяли в ACN (3 мл) и ДХЭ (3 мл). Добавляли параформальдегид (63,4 мг, 2,01 ммоль). По капле добавляли AcOH (0,223 мл) и ТФУ (0,223 мл) последовательно без перемешивания. Реакционную смесь нагревали в атмосфере аргона до 85°C при перемешивании и выдерживали в течение 24 часов. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью 0-100% EtOAc/гексаны с получением продукта. МС (m/z) 545,1 [M+H]⁺.

Стадия 9: Синтез 5-(бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-(((R)-5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-тиrido[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамида:

[0560] 3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-5-гидрокси-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-((R)-5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (70 мг, 0,129 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) при комн. темп. Добавляли K₂CO₃ (136 мг, 0,98 ммоль). Затем добавляли бензилбромид (77 мг, 0,45 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 73°C (темп. бани) в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и обрабатывали водой (20 мл). Органическую фазу отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Объединенные органические фазы промывали водой и солевым раствором. Концентрация органической фазы обеспечивала неочищенный продукт. Дополнительная очистка на колонке с силикагелем с добавлением 0–100% EtOAc/Hex обеспечивала продукт. МС (m/z) 635,0 [M+H]⁺.

Стадия 10: Синтез (1S,2R,5S)-8-(бензилокси)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

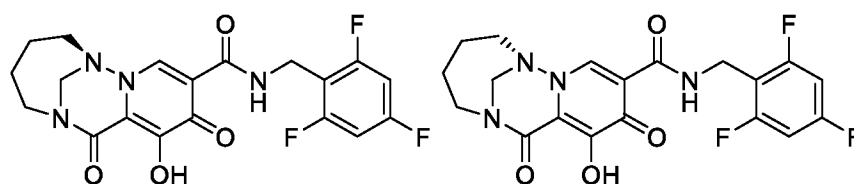
[0561] 5-(Бензилокси)-3-((S)-бут-3-ен-2-ил)-4,6-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1-((R)-5,5,5-трифторпент-1-ен-3-ил)-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-карбоксамид (40 мг, 0,063 ммоль) растворяли в дихлорэтано (5 мл). Добавляли катализатор Граббса M720 (8,14 мг, 0,0124 ммоль). Затем продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь нагревали при 80°C в атмосфере аргона в течение 24 ч. Затем реакционную смесь концентрировали досуха. Остаток очищали на колонке с силикагелем смесью 0-100% EtOAc/гексаны с получением продукта. МС (m/z) 607,0 [M+H]⁺.

Стадия 11: Синтез (1S,2R,5S)-8-гидрокси-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамид:

[0562] (1R,2R,5S)-8-(бензилокси)-5-метил-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2-(2,2,2-трифторэтил)-2,5,7,9-тетрагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-

карбоксамид (38 мг, 0,0627 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл). LiCl (34,2 мг, 0,807 ммоль) добавляли при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали при 100°C при перемешивании в течение 7 ч. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), а затем обрабатывали 1 н. HCl (10 мл). Органическую фазу отделяли и промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Органическую фазу концентрировали с получением остатка, который очищали посредством обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с 0–100% CH₃CN в воде с 0,1% ТФУ с получением необходимого продукта. Лиофилизация обеспечивала необходимый продукт. МС (m/z) 517,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃CN) δ 10,18 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 6,88 (t, J = 8,5 Гц, 2H), 5,79 (dt, J = 11,8, 2,6 Гц, 1H), 5,50 (dt, J = 11,6, 3,1 Гц, 1H), 5,38 (h, J = 6,9 Гц, 1H), 4,98 (d, J = 14,6 Гц, 1H), 4,71 – 4,56 (m, 3H), 4,17 (tq, J = 6,1, 3,0 Гц, 1H), 2,68 (dddd, J = 15,8, 13,2, 10,3, 5,4 Гц, 2H), 1,36 (d, J = 7,4 Гц, 3H).

Примеры 108 и 109: Получение (1R)-8-гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида и (1S)-8-гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9-гексагидро-1,6-метанопиридо[1,2-b][1,2,5]триазонин-10-карбоксамида (C108 и C109)



[0563] Получали в соответствии с примером 2 WO2019160783 с использованием (2,4,6-трифторфенил)метанамина вместо (2,4-дифторфенил)метанамина на стадии 3. Разделяли посредством хиральной СЖХ с использованием 40% метанола с получением пика 1 и пика 2.

[0564] Пик 1. MS-ESI (m/z) 423,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,23 (br s, 1H), 8,55 (s, 1H), 6,66 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,82-4,61 (m, 3H), 4,42-4,36 (m, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,22-3,17 (m, 1H), 2,23 -2,20 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H).

[0565] Пик 2. MS-ESI (m/z) 423,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,25 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 6,66 (t, J=8,0 Гц, 2H), 4,82-4,61 (m, 3H), 4,44-4,36 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,23 -2,20 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,76-1,74 (m, 1H), 1,61-1,57 (m, 1H).

Пример 110: Анализ противовирусной активности MT-4 HIV и анализ цитотоксичности

Анализ противовирусной активности в клетках MT-4

[0566] Соединения тестировали в формате с высокой пропускной способностью 384-луночного анализа в отношении их способности ингибировать репликацию ВИЧ-1 (ПВ) в клетках MT-4. Соединения последовательно разводили (1 : 3) в DMSO в 384-луночных полипропиленовых планшетах и дополнительно разводили в 200 раз в полной среде RPMI (10% FBS, 1% P/S) с использованием акустического диспенсера Biotek Micro Flow и Labcyte Echo. Каждый планшет содержал до 8 тестируемых соединений с отрицательным (без контроля лекарственного средства) и 5 μ M AZT положительным контролем. Клетки MT-4 предварительно инфицировали 10 μ л либо RPMI (имитация инфекций) или свежим разведением 1 : 250 исходного раствора вируса ВИЧ-1 ПВ. Инфицированные и неинфицированные клетки MT-4 дополнительно разводили в полной среде RPMI и добавляли в каждый планшет с использованием диспенсера Micro Flow. Через 5 дней после инкубации в увлажненном инкубаторе при контролируемой температуре (37 °C) в планшеты для анализа добавляли Cell Titer Glo (Promega) и считывали данные хемилюминесценции с использованием планшет-ридера Envision. Значения EC₅₀ определяли в виде концентрации соединения, которая вызывает снижение

уровня люминесценции на 50%, и рассчитывали с использованием сигмоидальной модели доза-ответ для получения соответствия кривым.

Анализ цитотоксичности в клетках МТ-4

[0567] Анализы проводили, как описано выше, за исключением того, что в каждую лунку, содержащую тестируемое соединение, добавляли неинфицированные клетки МТ-4. Кроме того, в последний столбец каждого планшета для анализа добавляли 10 мкМ пурамицина для оценки исходного уровня цитотоксичности.

Пример 111: Репортерный анализ сдвига противовирусной сывороточной активности на основе HIV МТ-4

[0568] Для количественной оценки количества связывания белка с сывороткой человека соединения последовательно разбавляли (1 : 3) в DMSO и акустически переносили в 384-луночные планшеты для анализа посредством робота Labcyte ECHO. Каждый планшет содержал до 8 тестируемых соединений, включая отрицательные и положительные контроли (ДМСО, 5 мкМ AZT соответственно). Планшеты для анализа готовили в двух повторностях и испытывали либо в ССМ (среда для культивирования клеток), либо в HS/ССМ (сыворотка человека/среда для культивирования клеток). Клетки МТ-4 сначала предварительно инфицировали репортерным вирусом pLai RLuc в течение 2 часов при 37 °С, затем дополнительно разбавляли в ССМ (среда RPMI, 10% FBS, 1% P/S) или HS/ССМ (среда RPMI, 10% FBS, 50% HS, 1% P/S), а затем добавляли к каждому планшету с использованием диспенсера Biotek Micro Flow. Через 72 ч после инкубации в увлажненном инкубаторе при контролируемой температуре (37 °С) в планшеты для анализа добавляли Renilla Glo (Promega) и считывали все данные хемилюминесценции с использованием планшет-ридера Envision. Значения EC₅₀ определяли в виде концентрации соединения, которая вызывает снижение уровня люминесценции на 50%, и рассчитывали с использованием сигмоидальной модели доза-ответ для получения

соответствия кривым. Для определения степени связывания белка, кратность сдвигов EC_{50} (или сдвиги EC_{50}) вычисляли путем деления EC_{50} (HS/CCM) / EC_{50} (CCM).

[0569] Соединения по настоящему описанию демонстрируют противовирусную активность в настоящем анализе, как представлено в **Табл. 1** ниже. Соответственно, соединения вариантов осуществления, описанные в настоящем документе, могут быть применимы для лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИДа или отсрочки начала симптомов СПИДа или ARC.

Таблица 1

Пример №	MT4 EC_{50} (нМ)	CC₅₀ (нМ)	RLUC CCM (нМ)	RLUC 50% HS (нМ)	Смещение RLUC
C1	20	10057	3,18	30,2	9
C2	18	12797	2,86	47,9	17
C3	1,7	13396	0,39	2,72	7
C4	1,2	11965	0,54	6,08	11
C5	3,4	14173	0,42	40,4	96
C6	7,5	9880	3,5	23,1	7
C7	2,1	9188	0,35	172	485
C8	1,8	4717	0,55	16,4	30
C9		25327			
C10	1,8	7572	0,4	339	854
C11	1,1	9929	0,27	7,32	27
C12	3,4	10845	0,77	273	356
C13	1,3	8872	0,25	4,07	16
C14	2,0	8056	0,71	31,1	44
C15	1,9	9972			
C16	1,1	11436	0,32	19,4	60
C17	0,91	11186	0,16	7,12	44
C18	4,3	13377			
C19	1,1	10209	0,41	60,3	148
C20	3,5	16591			
C21	1,7	11696	0,23	98,1	425

Пример №	MT4 EC₅₀ (нМ)	CC₅₀ (нМ)	RLUC CCM (нМ)	RLUC 50% HS (нМ)	Смещение RLUC
C22	2,2	16331			
C23	2,5	50000	0,29	14,5	51
C24	0,98	11413	0,44	328	747
C25	1,0	17448	0,47	68	147
C26	2,4	28143	0,63	349	552
C27	1,3	9549	0,55	594	1072
C28	1,4	6872	0,33	319	979
C29	0,71	18657	0,31	169	543
C30	1,3	35827	0,32	29	89
C31	0,9	7854	0,41	328	798
C32	2,4	28033	0,55	1,039	1,9
C33	4,0	32884	1,8	4,3	2,3
C34	1,4	8361	0,59	938	1587
C35	1,6	29913	1,3	188	149
C36	1,6	16563			
C37	1,3	8567	0,87	325	375
C38	1,5	13570	1,1	17	14
C39	3,5	20277	0,93	4,7	5
C40	2,1	15990	1,3	139	103
C41	1,2	14235	0,71	68,6	97
C42	2,2	7033	2,47	1881	761
C43	5,3	6106	1,68	544	324
C44	1,2	14955			
C45	1,8	11014			
C46	1,6	27042	0,44	468	1071
C47	1,8	11488	1,71	196	114
C48	1,5	50000			
C49a	1,2	11320	0,64	140	220
C49b	1,9	8926	1,0	462	450
C50	0,85	13332	0,37	850	2322
C51	1,3	9811	2,3	408	180
C52	1,5	9215	0,77	472,6	614
C53	1,3	9013	0,55	350,1	642
C54	2,3	47389	0,63	72,36	114

Пример №	MT4 EC ₅₀ (нМ)	CC ₅₀ (нМ)	RLUC CCM (нМ)	RLUC 50% HS (нМ)	Смещение RLUC
C55	1,3	29525	0,71	515,1	730
C56	1,1	10116	0,52	24,9	48
C57	1,2	8931	0,27	11,6	44
C58	1,5	11251	0,28	293,6	1034
C59	2,8	50000			
C60	95,7	50000	42,64	103,6	2
C61	2,8	50000	0,76	1,6	2
C62	1,4	50000			
C63					
C64	0,8	11354	0,27	150,3	549
C65	1,8	15419	0,44	63,8	146
C66	1, 4	10440	0,5	178,7	357
C67	1,9	25509	0,51	35,3	69
C68	1,6	17269	0,82	291,3	356
C69	1,5	38937	0,55	145,5	264
C70	1,2	11567	0,54	11,5	21
C71					
C72	0,5	13830	0,33	250,9	772
C73	0,8	7645	0,63	275,7	440
C74	0,9	6813	0,47	325,3	695
C75	2,0	10868	1,02	277,2	273
C76	1,0	16378	0,42	265,2	632
C77	2,0	15741	1,14	295,9	260
C78	1,6	13658	0,42	1037,5	2470
C79	4,6	50000	1,81	638,3	352
C80	8,1	25356	1,24	809,7	652
C81	1,5	13709	0,48	723,0	1509
C82	1,3	16836	0,73	75,0	102
C83	3,6	30477	1,97	260,9	132
C84	0,6	20471	0,26	24,9	95
C85		29000			
C86	0,5	26017	0,27	14,1	53
C87			0,68	197,9	289
C88	1,1	34277			

Пример №	MT4 EC ₅₀ (нМ)	CC ₅₀ (нМ)	RLUC CCM (нМ)	RLUC 50% HS (нМ)	Смещение RLUC
C89	1,1	37238	1,09	36,5	34
C90	2,0	47114	0,35	91,9	262
C91	1,9	31009	0,67	195,3	291
C92	1,5	17527	0,67	245,9	368
C93	16,9	50000	1,15	96,8	84
C94	25,1	50000	6,21	360,7	58
C95	12,3	50000	2,52	460,6	183
C96	11,2	5372	8,27	958,0	116
C97	34,9	9548	14,66	1733,9	118
C98	2,0	8926	1,03	462,2	450
C99	1,7	9444	0,52	349	669
C100	0,8	16230			
C101	19,7	33530			
C102					
C103					
C104	1,4	19699	0,44	140,0	
C105	3,0	13649	1,38	998,2	
C106	1,7	18413	0,22	106,8	
C107					
C108	3,3	22906	0,98	207,8	212
C109	1,2	15169	0,62	11,4	18

[0570] Данные, представленные в **Таблице 1**, представляют собой среднее по времени значение каждого анализа для каждого соединения. Для некоторых соединений проводили несколько анализов.

Пример 112: Период полувыведения иллюстративных соединений

Доклинические исследования In Vivo

[0571] Все доклинические исследования проводились в соответствии с руководством по уходу и использованию лабораторных животных, принятым и пропущенным

Национальным институтом здравоохранения США, и были одобрены Комитетом по уходу и использованию животных или местным эквивалентом.

[0572] ФК испытываемого соединения определяли у обезьян (Labcorp, Мадисон, Висконсин) после внутривенной инфузии в течение 30 минут. Дозирующая среда представляла собой 10% N-метилпирролидона; 50% полиэтиленгликоля 300 и 40% воды (pH 8,3) для внутривенного введения обезьянам. Серийные образцы крови собирали перед введением, 0,25, 0,48 (до окончания инфузии), 0,58, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144 и 168 часов после введения дозы (на основе начала инфузии) и концентрации испытываемого соединения в плазме количественно определяли с использованием способа ЖХ-МС/МС.

Биоанализ плазмы

[0573] Доклинические образцы плазмы готовили посредством добавления 200 мкл холодного раствора ацетонитрила/внутреннего стандарта в 96-луночные планшеты, содержащие аликвоты по 50 мкл каждого образца плазмы. После осаждения белка каждый из супернатантов (50 мкл) переносили в чистые 96-луночные планшеты и разбавляли 450 мкл воды. Объем впрыска образца составлял 2 мкл. Образцы анализировали посредством множественной реакции мониторинга с использованием способа ЖХ-МС/МС. Система ЖХ-МС состояла из мультиплексирования покрытия LX-2 с двумя идентичными насосами DIONEX UltiMate 3000 RS, колонкой Hypersil Gold C18 (50 × 2,1 мм, размер частиц 1,9 мкм; Thermo Fisher Scientific) и системой с масс-спектрометром ABSciex QTRAP5500 с ЖХ-МС/МС. Хроматографию проводили с использованием 0,1% муравьиной кислоты и 1% изопропилового спирта в водном растворе (MP A) и 0,1% муравьиной кислоты и 1% изопропилового спирта в ацетонитриле (MP B). Скорость потока поддерживали на уровне 0,5 мл/мин. (градиент: 0–

0,5 минуты, 5% МР В; 1,83 минуты, 30% МР В; 2,83–3,50 минуты, 95% МР В; 3,5–5 минут, 5% МР В).

Фармакокинетический анализ

[0574] Параметры ФК плазмы для испытываемых соединений у обезьян оценивали посредством некомпартментного анализа с использованием программного обеспечения Phoenix WinNonlin, версия 6.3 (Pharight Corporation, Маунтин-Вью, Калифорния).

Следующие параметры РК в плазме были оценены у неклинических видов (в зависимости от ситуации): наблюдаемая пиковая концентрация в плазме (C_{max}), время достижения C_{max} (T_{max}), последняя поддающаяся количественному определению концентрация в плазме (C_{last}), $t_{1/2}$, время C_{last} (T_{last}), площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC) от времени 0 до C_{last} (AUC_{last}), AUC от времени 0 до бесконечности (AUC_{inf}), CL, среднее время пребывания (MRT) и объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}).

Сокращения

AUC: площадь под кривой зависимости концентрации плазмы от времени;

AUC_{inf} : площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени 0 до бесконечности;

CL: клиренс;

C_{max} : наблюдаемая пиковая концентрация в плазме;

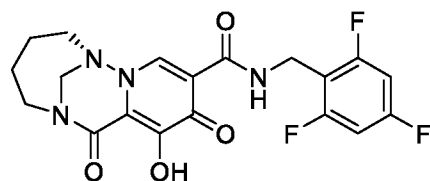
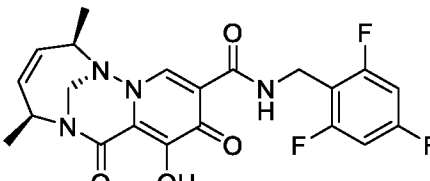
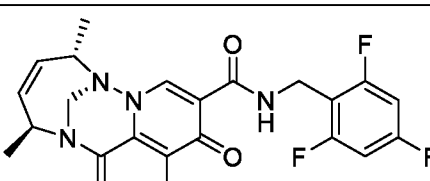
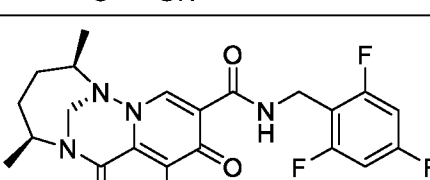
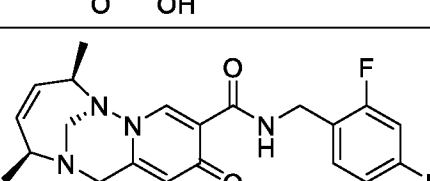
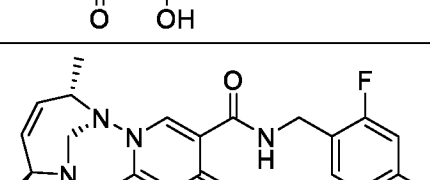
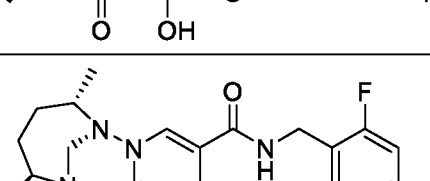
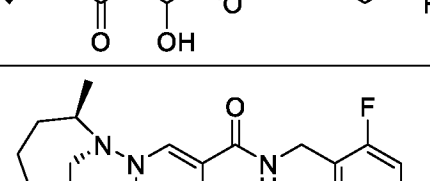
ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

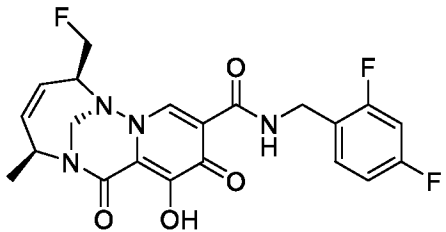
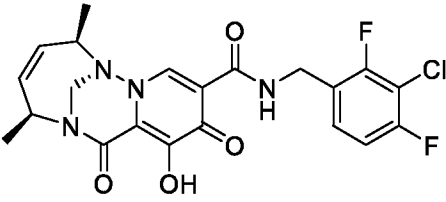
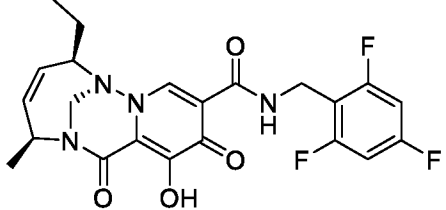
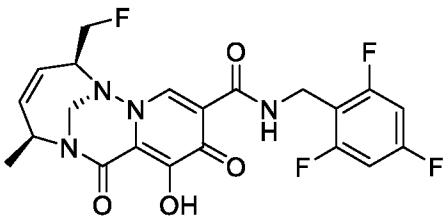
ЖХ-МС/МС: жидкостная хроматография-тандемная масс-спектрометрия;

РК: фармакокинетика;

T_{max} : время достижения максимальной концентрации в плазме;

V_{ss} : объем распределения в равновесном состоянии;

Пример №	Структура	Период полувыведения у яванских макак (ч.)
C109		4,7
C24		57
C25		55
C27		48
C29		32
C30		6
C31		9
C37		22

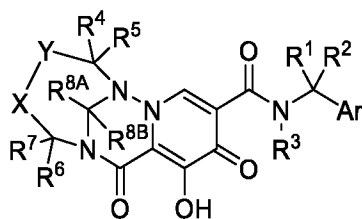
C44		29
C63		110
C72		51
C76		60

[0575] Все патенты США, публикации заявок на патент США, заявки на патенты США, иностранные патенты, заявки на иностранные патенты и непатентные публикации, упомянутые в настоящем описании, в полном объеме включены в настоящий документ посредством ссылки в объеме, не противоречащем настоящему описанию.

[0576] Из вышеизложенного следует понимать, что, хотя в настоящем документе описаны конкретные варианты осуществления, могут быть внесены различные модификации без отклонения от сущности и объема настоящего описания. Соответственно, описание не является ограниченным, за исключением прилагаемой формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1, Соединение формулы I:



Формула I,

или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ar представляет собой C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁–C₆алкила, C₁–C₆галогеналкила и C₁–C₆алкокси;

R¹ представляет собой H, C₁–C₃алкил или фенил;

R² представляет собой H или C₁–C₃алкил;

R³ представляет собой H или C₁–C₃ алкил;

каждый R⁴ и R⁵ независимо представляет собой H, галоген, циано, C₁–C₆алкил, C₁–C₆алкилокси, C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C₁–C₆алкил, C₁–C₆алкилокси, C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁–C₃алкилокси или C₁–C₃галогеналкилокси; или

R⁴ и R⁵ соединены вместе с образованием 3–6-членного карбоциклического кольца или 4–6-членного гетероциклического кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S;

R^6 представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкилокси или C_1 – C_6 галогеналкил;

R^7 представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкилокси или C_1 – C_6 галогеналкил;

R^{8A} и R^{8B} независимо представляют собой H, C_1 – C_3 алкил или бензил; и
-X-Y- представляет собой $-(CR^{13A}R^{13B})_p-CR^9=CR^{10}-$ или $-(CR^{13A}R^{13B})_q-$
 $CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$; где

R^9 представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил или C_1 – C_6 алкилокси;

R^{10} представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил или C_1 – C_6 алкилокси; или

R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; где фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо обязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 – C_3 алкила, C_1 – C_3 галогеналкила и C_1 – C_3 алкилокси; и

каждый R^{11A} , R^{11B} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкилокси; или C_1 – C_6 галогеналкил; или

R^{11A} , R^{12A} , R^{13A} и R^{13B} каждый независимо представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 алкилокси или C_1 – C_6 галогеналкил; и R^{11B} и R^{12B} совместно с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют 3–6-членное карбоциклическое кольцо; где 3–6-членное карбоциклическое кольцо обязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C_1 – C_3 алкила, C_1 – C_3 галогеналкила и C_1 – C_3 алкилокси;

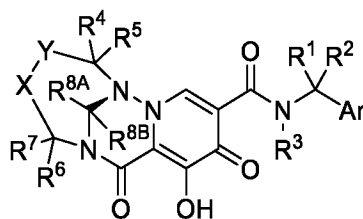
p равно 0 или 1.

q равно 0 или 1;

где если -X-Y- представляет собой $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$, то

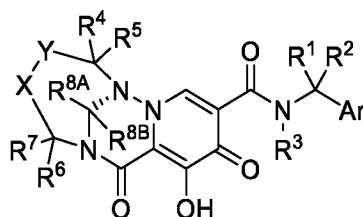
- (v) R^4 представляет собой галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси, C_6-C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси, C_6-C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил обязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_3 алкилокси или C_1-C_3 галогеналкилокси; и R^5 представляет собой H, галоген, циано, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси, C_6-C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O и S; причем C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси, C_6-C_{10} арил или 6–10-членный гетероарил обязательно замещены одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C_1-C_3 алкилокси или C_1-C_3 галогеналкилокси; или
- (vi) R^4 и R^5 соединены вместе с образованием 3–6-членного карбоциклического кольца или 4–6-членного гетероциклического кольца с одним гетероатомом; или
- (vii) R^{8A} представляет собой C_1-C_3 алкил или бензил; или
- (viii) R^6 представляет собой галоген, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилокси или C_1-C_6 галогеналкил.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Ia:



Формула Ia.

3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Ib:

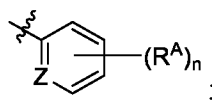


Формула Ib.

4. Соединение по любому из пп. 1–3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Ar представляет собой C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S; где C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–4 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁–C₆алкила и C₁–C₆алкилокси.
5. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, где Ar представляет собой C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S; где C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил необязательно замещен 1–4 галогенами.
6. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, где Ar представляет собой C₆–C₁₀арил или 6–10-членный гетероарил, содержащий один гетероатом, выбранный из N, O и S; где C₆–C₁₀арил или 6–10-членный

гетероарил необязательно замещен 1–3 заместителями, независимо выбранными из Cl и F.

7. Соединение по любому из пп. 1–6 или его фармацевтически приемлемая соль, где Ag представляет собой группу формулы



где Z представляет собой N или CR^A; n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо представляет собой галоген, C₁–C₆алкил или C₁–C₆алкилокси.

8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой CH или N.
9. Соединение по п. 7 или п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой CH.
10. Соединение по п. 7 или п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой N.

11. Соединение по любому из пп. 1–9 или его фармацевтически приемлемая соль, где

Ag представляет собой ; n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо выбран из галогена и C₁–C₆алкилокси.

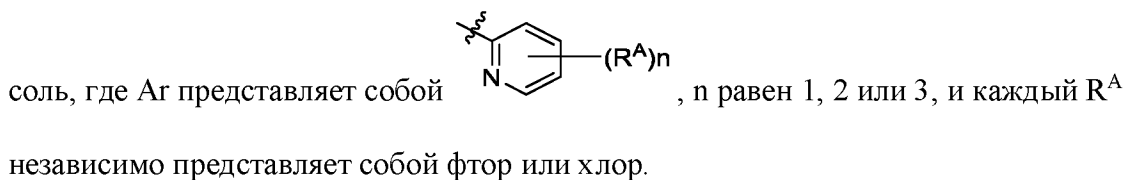
12. Соединение по любому из пп. 1–9 и п. 11 или его фармацевтически приемлемая

соль, где Ag представляет собой ; n равно 1, 2, 3 или 4; и каждый R^A независимо представляет собой галоген или -O-C₁₋₄алкил.

13. Соединение по любому из пп. 1–9, п. 11 и п. 12 или его фармацевтически

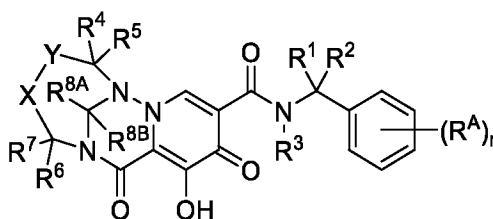


14. Соединение по любому из пп. 1–8 и п. 10 или его фармацевтически приемлемая



15. Соединение по любому из пп. 1–9 и пп. 11–13 или его фармацевтически

приемлемая соль, причем соединение имеет формулу II:



Формула II,

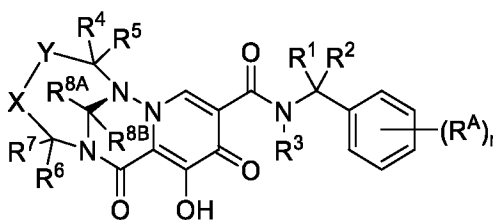
где

n равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый R^A независимо представляет собой галоген, C₁–C₆алкил и C₁–C₆алкилокси.

16. Соединение по любому из пп. 1–9, пп. 11–13 и п. 15 или его фармацевтически

приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IIa:



Формула IIa,

каждый R^A независимо представляет собой галоген, C₁–C₆алкил и C₁–C₆алкилокси.

-

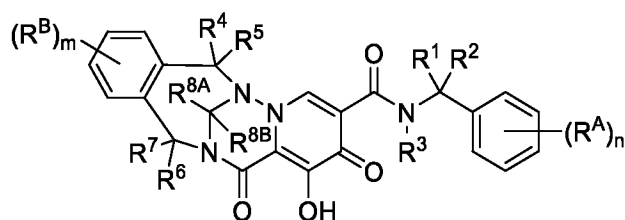
каждый R^A независимо представляет собой галоген, C₁–C₆алкил и C₁–C₆алкилокси.

- 340

- гетероароматическое кольцо обязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила и C₁-C₃алкилокси.
23. Соединение по любому из пп. 1–22 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ и R¹⁰ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из N и O; где фенил или 5–6-членное гетероароматическое кольцо обязательно замещено 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила и C₁-C₃алкилокси.
24. Соединение по любому из пп. 1–23 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ представляет собой H или галоген; и R¹⁰ представляет собой H или галоген; или R⁹ и R¹⁰ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил, причем фенил обязательно замещен 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила и C₁-C₃алкилокси.
25. Соединение по любому из пп. 1–24 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ представляет собой H или галоген; и R¹⁰ представляет собой H или галоген; или R⁹ и R¹⁰ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил, причем фенил обязательно замещен одним заместителем, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, C₁-C₃алкила, C₁-C₃галогеналкила и C₁-C₃алкилокси.
26. Соединение по любому из пп. 1–25 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁹ представляет собой H или галоген; и R¹⁰ представляет собой H или галоген; или

R^9 и R^{10} вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют фенил, причем фенил необязательно замещен одним галогеном.

27. Соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу III:



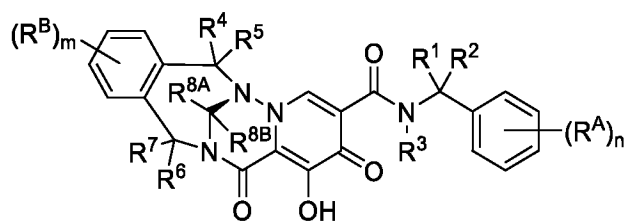
Формула III;

где

m равно 0, 1, 2 или 3; и

каждый R^B независимо представляет собой галоген, C_1 – C_3 алкил, C_1 – C_3 галогеналкил или C_1 – C_3 алкилокси.

28. Соединение по любому из пп. 1–26 или 27 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IIIa:



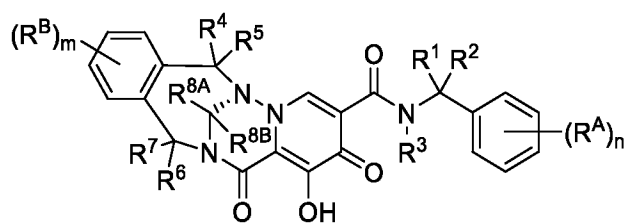
Формула IIIa;

где

m равно 0, 1, 2 или 3; и

каждый R^B независимо представляет собой галоген, C_1 – C_3 алкил, C_1 – C_3 галогеналкил или C_1 – C_3 алкилокси.

29. Соединение по любому из пп. 1–26 и п. 27 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IIIb:



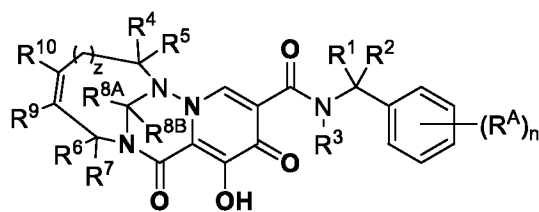
Формула IIIb;

где

m равно 0, 1, 2 или 3; и

каждый R^B независимо представляет собой галоген, C_1 – C_3 алкил, C_1 – C_3 галогеналкил или C_1 – C_3 алкилокси.

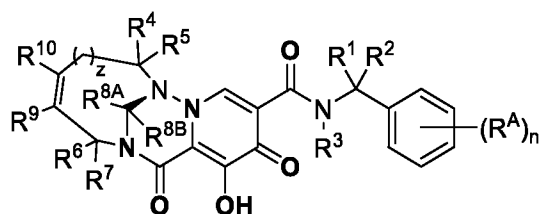
30. Соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IV:



Формула IV;

где z равно 0 или 1.

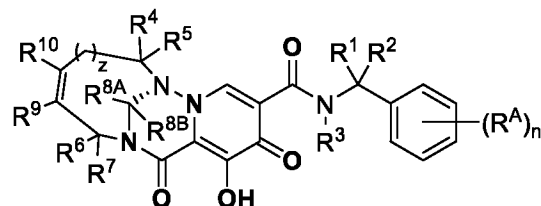
31. Соединение по любому из пп. 1–26 и п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IVa:



Формула IVa;

где z равно 0 или 1.

32. Соединение по любому из пп. 1–26 и п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу IVb:



Формула IVb;

где z равно 0 или 1.

33. Соединение по любому из пп. 1–32 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил, C_1 – C_6 галогеналкил или C_1 – C_6 алкилокси.
34. Соединение по любому из пп. 1–33 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил или C_1 – C_6 галогеналкил.
35. Соединение по любому из пп. 1–34 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^9 и R^{10} представляет собой H или галоген.
36. Соединение по любому из пп. 29–35 или его фармацевтически приемлемая соль, где z равно 0.
37. Соединение по любому из пп. 29–35 или его фармацевтически приемлемая соль, где z равно 1.
38. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где:
- z равно 0;
- каждый R^1 , R^2 и R^3 представляет собой H;

R^4 и R^5 независимо представляют собой H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилокси, C_6 - C_{10} арил или 6-10-членный гетероарил, содержащий один, два или три гетероатома, выбранных из N, O и S;

R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилокси или C_1 - C_6 галогеналкил;

как R^{8A} , так и R^{8B} представляют собой H;

каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый R^A независимо представляет собой фтор или хлор;

n равно 1, 2 или 3.

39. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

z равно 0;

каждый R^1 , R^2 и R^3 представляет собой H;

R^4 и R^5 независимо представляют собой H, галоген, циано, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 алкилокси;

R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 алкилокси или C_1 - C_6 галогеналкил;

как R^{8A} , так и R^{8B} представляют собой H;

каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил;

каждый R^A независимо представляет собой фтор или хлор;

n равно 1, 2 или 3.

40. Соединение по п. 30 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

z равно 0;

каждый R^1 , R^2 и R^3 представляет собой H;

R^4 и R^5 независимо представляют собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил;

R^6 и R^7 независимо представляют собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил;

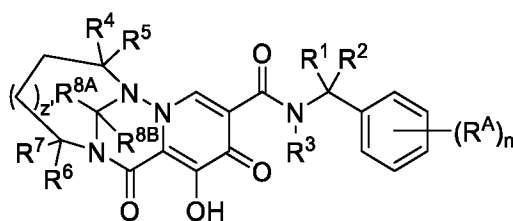
как R^{8A} , так и R^{8B} представляют собой H;

каждый R^9 и R^{10} независимо представляет собой H, галоген или C_1 - C_6 алкил;

каждый R^A независимо представляет собой фтор или хлор;

n равно 1, 2 или 3.

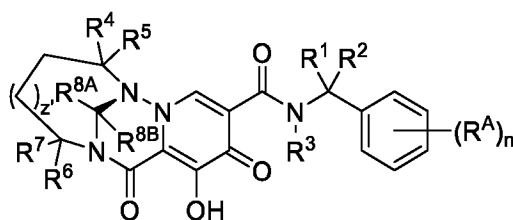
41. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, где -X-Y- представляет собой $-(CR^{13A}R^{13B})_q-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$.
42. Соединение по одному из пп. 1–17 и п. 41 или его фармацевтически приемлемая соль, где -X-Y- представляет собой $-CR^{13A}R^{13B}-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$.
43. Соединение по любому из пп. 1–17 и п. 41 или его фармацевтически приемлемая соль, причем -X-Y- представляет собой $-CR^{11A}R^{11B}-CR^{12A}R^{12B}-$.
44. Соединение по любому из пп. 1–17 и п. 43 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу V:



Формула V;

где z' равно 1 или 2.

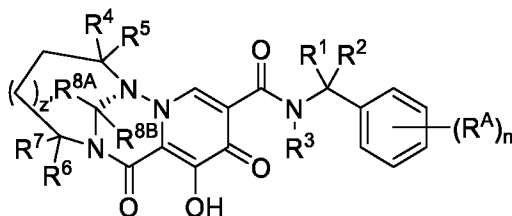
45. Соединение по любому из пп. 1–17, п. 43 и п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Va:



Формула Va;

где z' равно 1 или 2.

46. Соединение по любому из пп. 1–17, п. 43 и п. 44 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение имеет формулу Vb:



Формула Vb;

где z' равно 1 или 2.

47. Соединение по любому из пп. 44–46 или его фармацевтически приемлемая соль, где z' равно 1.
48. Соединение по любому из пп. 44–46 или его фармацевтически приемлемая соль, где z' равно 2.
49. Соединение по любому из пп. 1–48 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{8B} представляет собой H.
50. Соединение по любому из пп. 1–49 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^{8A} представляет собой H.
51. Соединение по любому из пп. 1–50 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^3 представляет собой H.
52. Соединение по любому из пп. 1–51 или его фармацевтически приемлемая соль, где как R^1 , так и R^2 представляют собой H.
53. Соединение по любому из пп. 1–52 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^4 и R^5 независимо представляет собой H или C_1 – C_6 алкил, причем C_1 –

C₆алкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси.

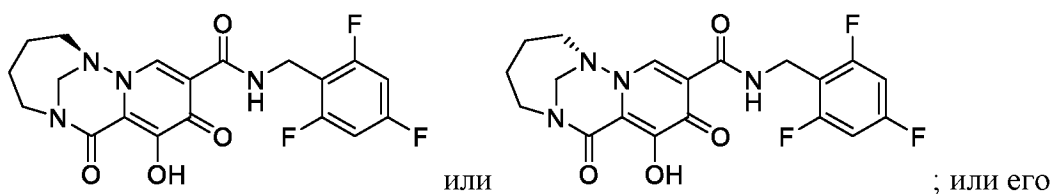
54. Соединение по любому из пп. 1–53 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой H или C₁-C₆алкил, причем C₁-C₆алкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси; и R⁵ представляет собой H или C₁– C₆алкил.
55. Соединение по любому из пп. 1–54 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ представляет собой H или C₁-C₆алкил, причем C₁-C₆алкил необязательно замещен одной, двумя или тремя группами, независимо выбранными из галогена, C₁-C₃алкилокси или C₁-C₃галогеналкилокси; и R⁵ представляет собой H.
56. Соединение по любому из пп. 1–52 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ и R⁵ независимо представляют собой H, Me, OMe или -CH₂F.
57. Соединение по любому из пп. 1–52 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ и R⁵ соединены вместе с образованием 4–6-членного гетероциклического кольца, содержащего один гетероатом, выбранный из N, O и S.
58. Соединение по любому из пп. 1–57 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой H, галоген, C₁–C₆алкил или C₁–C₆галогеналкил.
59. Соединение по любому из пп. 1–55 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой H, C₁–C₆алкил или C₁–C₆галогеналкил.
60. Соединение по любому из пп. 1–59 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой H, метил или CH₂F.
61. Соединение по любому из пп. 1–58 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁶ представляет собой H, галоген или C₁–C₆алкил.

62. Соединение по любому из пп. 1–61 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой галоген или C_1 – C_6 алкил.
63. Соединение по любому из пп. 1–62 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой C_1 – C_6 алкил.
64. Соединение по любому из пп. 1–63 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой метил.
65. Соединение по любому из пп. 1–61 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^6 представляет собой H.
66. Соединение по любому из пп. 1–65 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил или C_1 – C_6 галогеналкил.
67. Соединение по любому из пп. 1–66 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой H, галоген или C_1 – C_6 алкил.
68. Соединение по любому из пп. 1–67 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой галоген или C_1 – C_6 алкил.
69. Соединение по любому из пп. 1–68 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой C_1 – C_6 алкил.
70. Соединение по любому из пп. 1–67 или его фармацевтически приемлемая соль, где R^7 представляет собой H.
71. Соединение по любому из пп. 1–70 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11A} , R^{11B} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген, C_1 – C_6 алкил или C_1 – C_6 алкилокси.
72. Соединение по любому из пп. 1–71 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11A} , R^{11B} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген или C_1 – C_6 алкилокси.

73. Соединение по любому из пп. 1–72 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11A} , R^{11B} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, галоген или метокси.

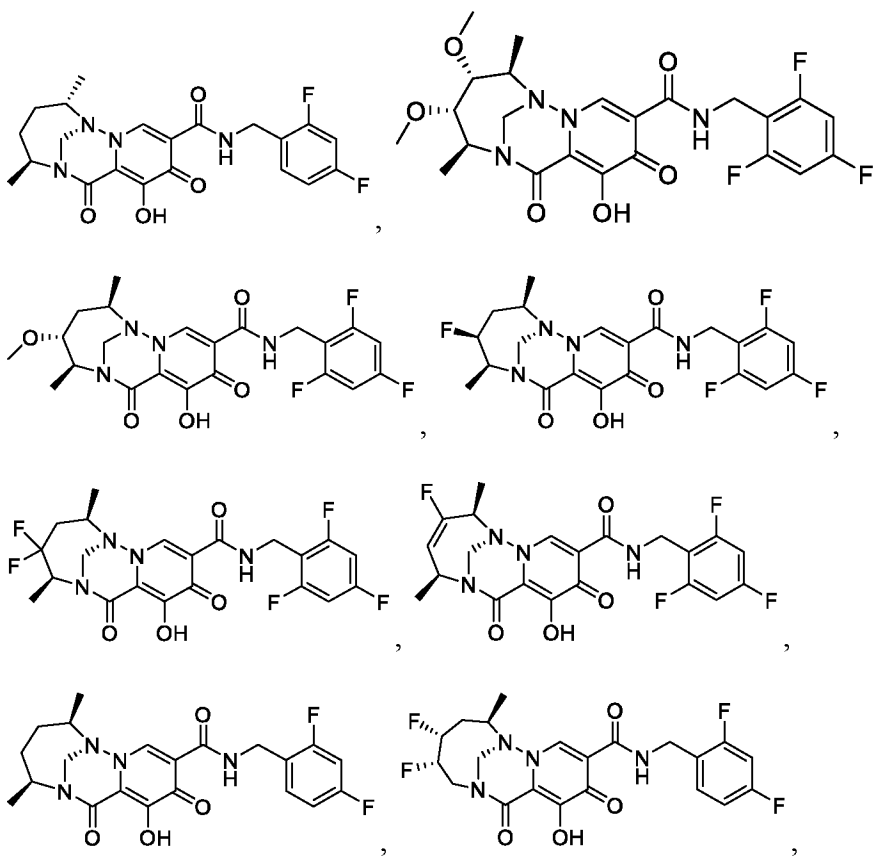
74. Соединение по любому из пп. 1–73 или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый R^{11A} , R^{11B} , R^{12A} , R^{12B} , R^{13A} и R^{13B} независимо представляет собой H, фтор или метокси.

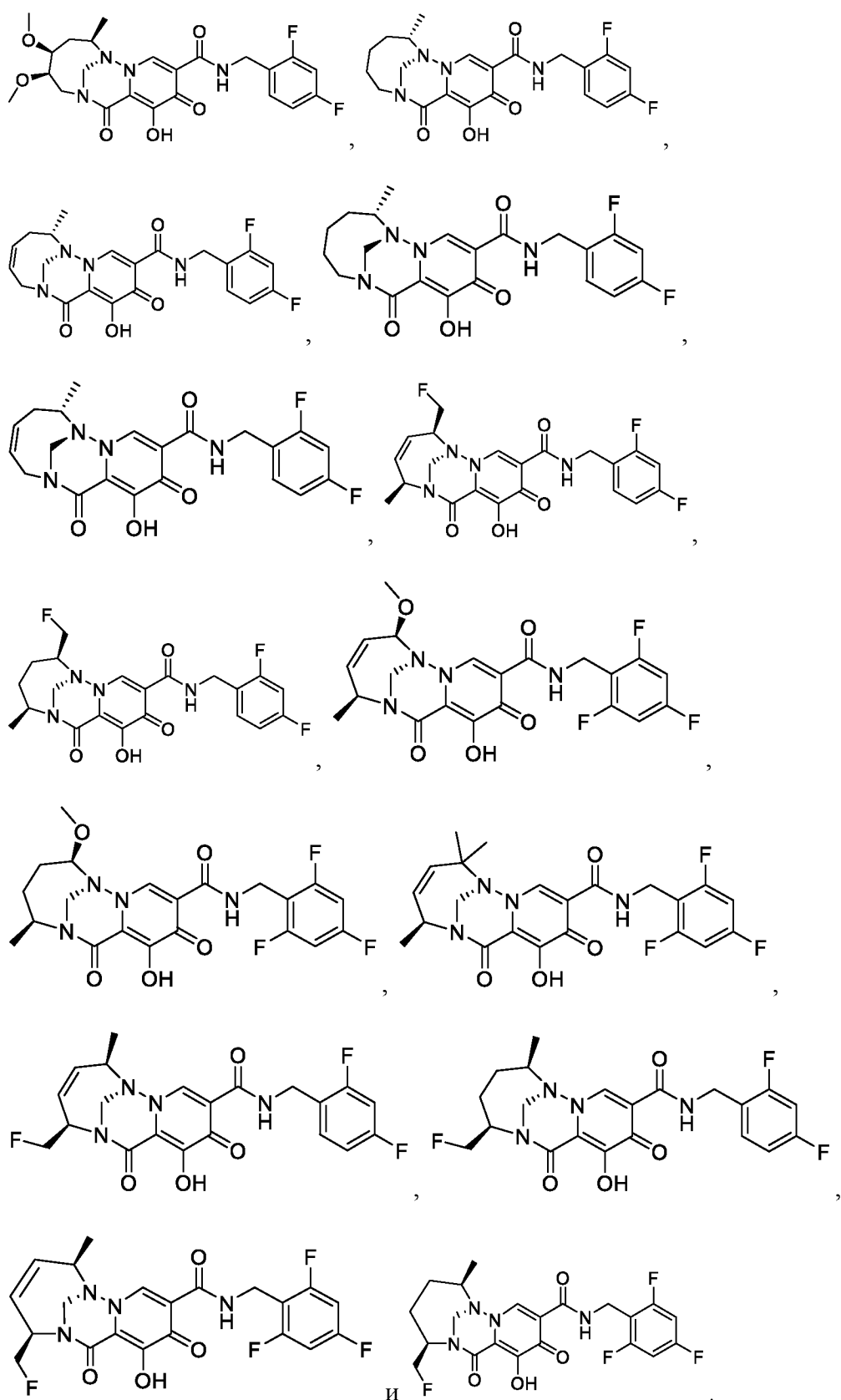
75. Соединение формулы:



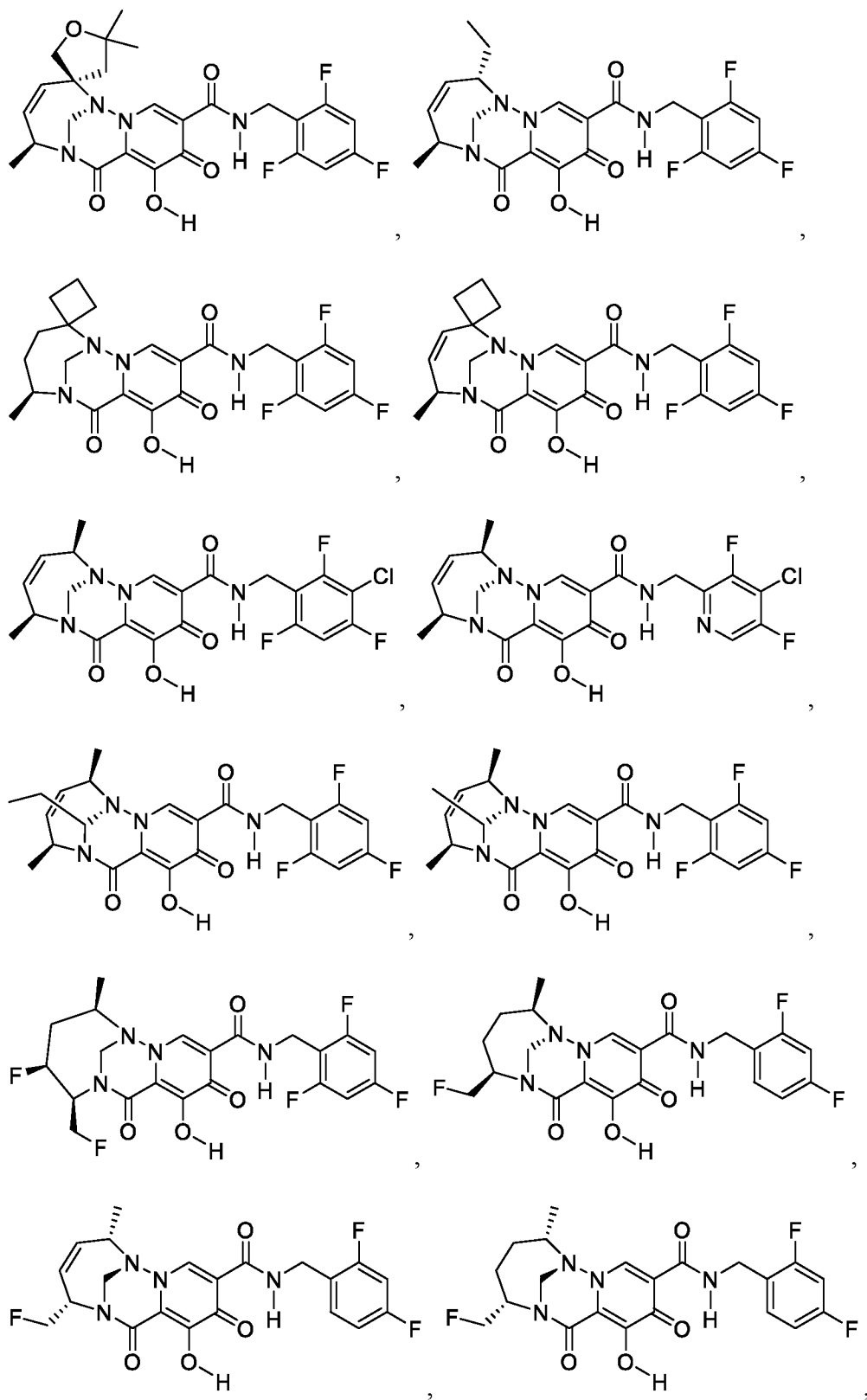
фармацевтически приемлемая соль.

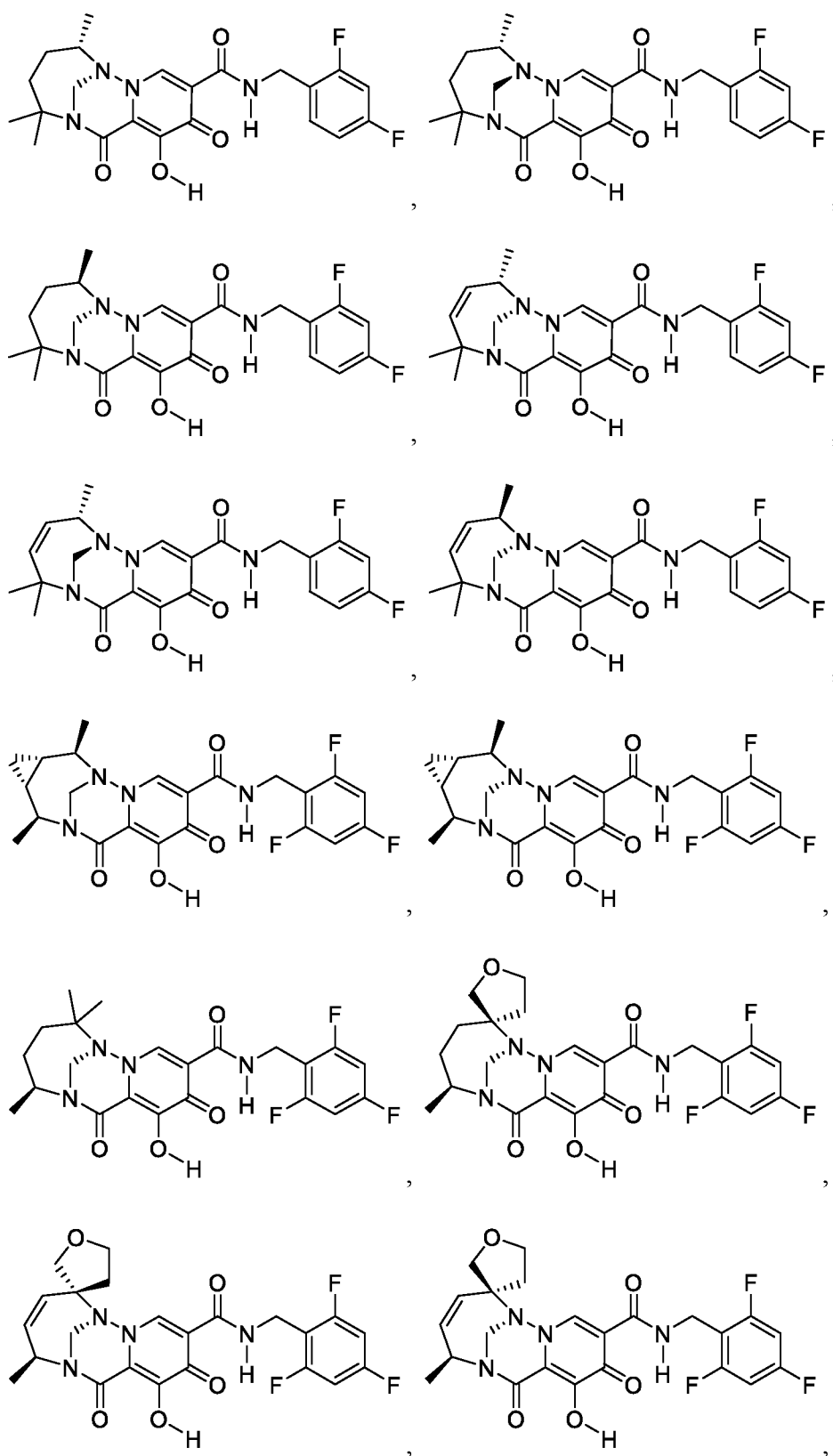
76. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:

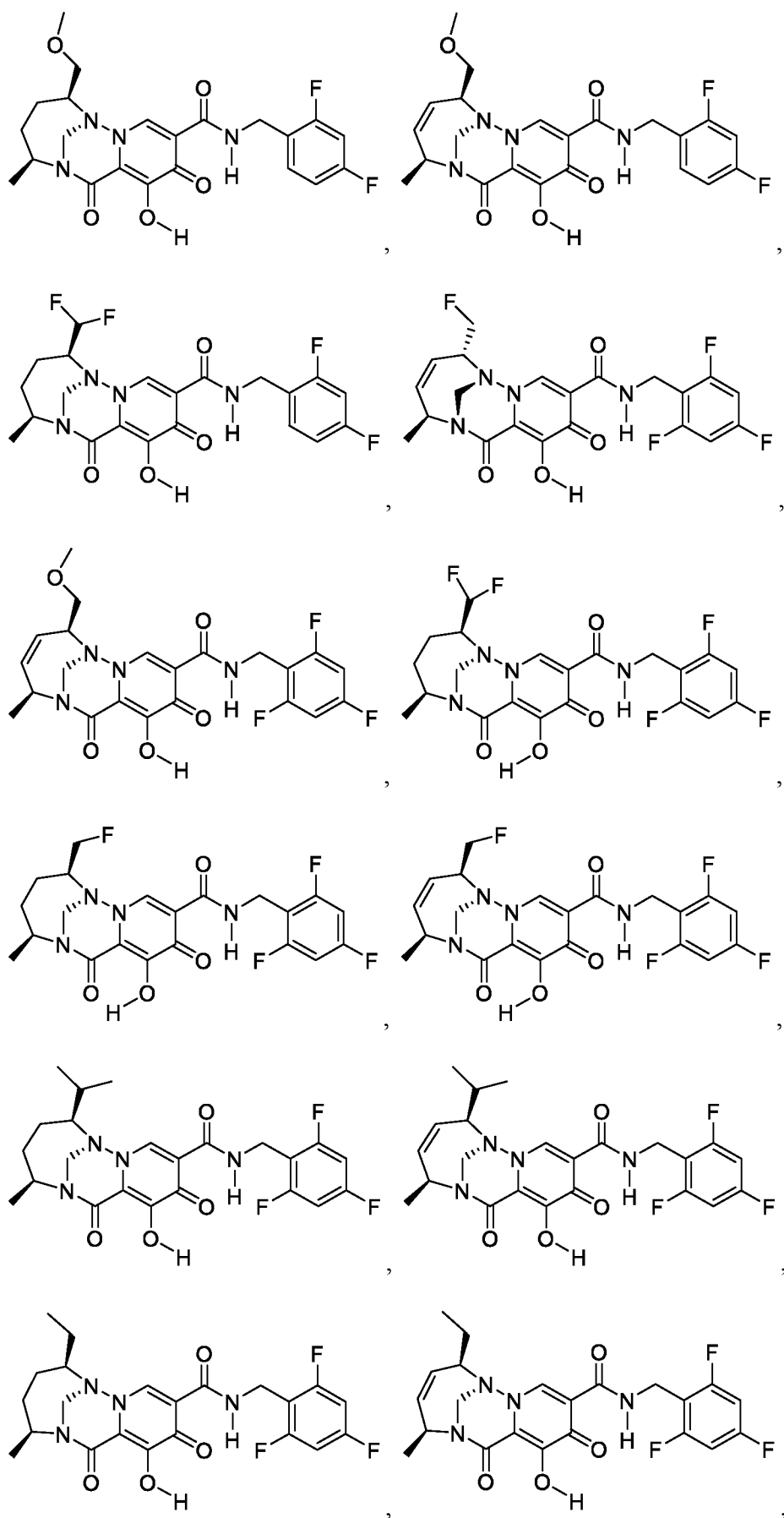


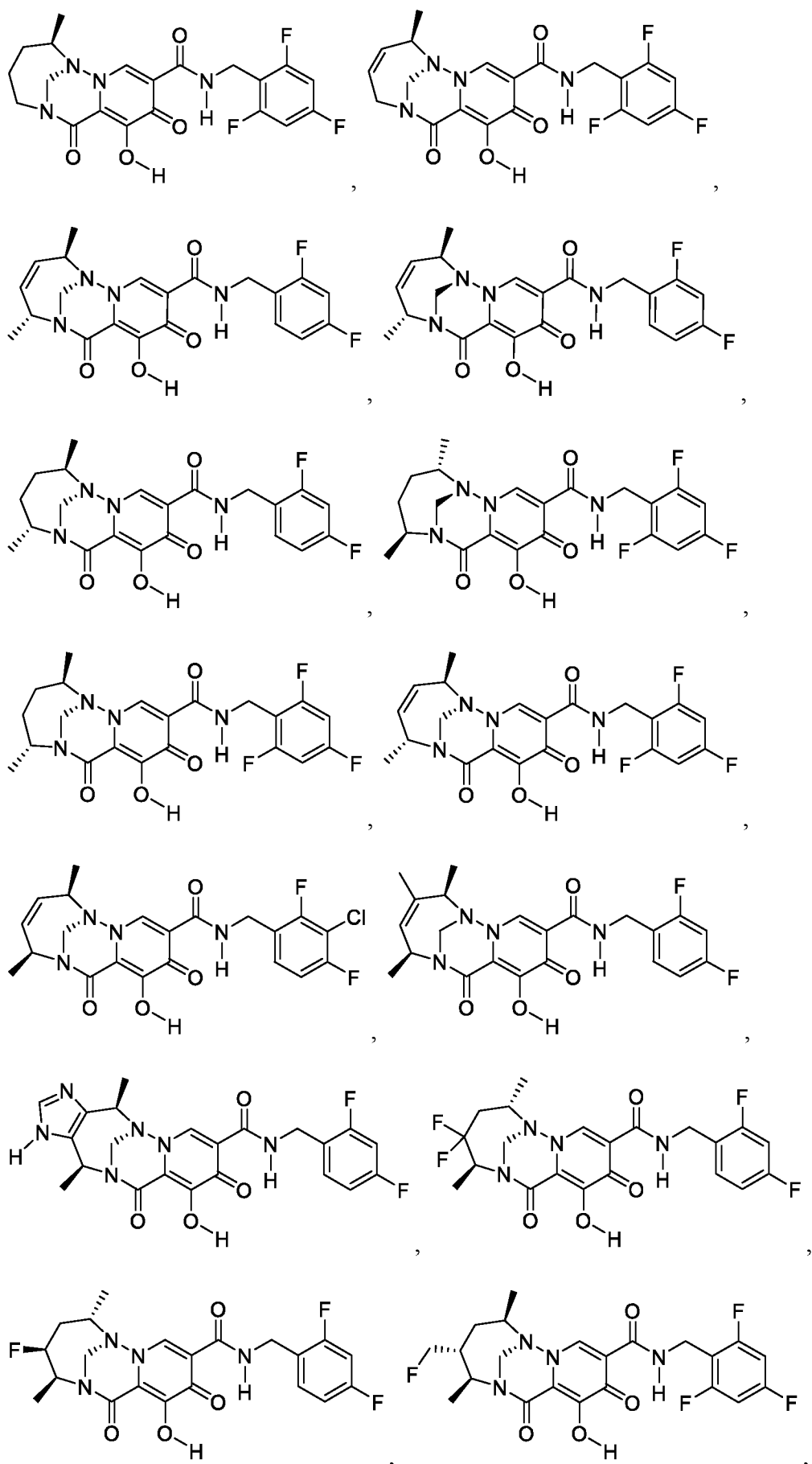


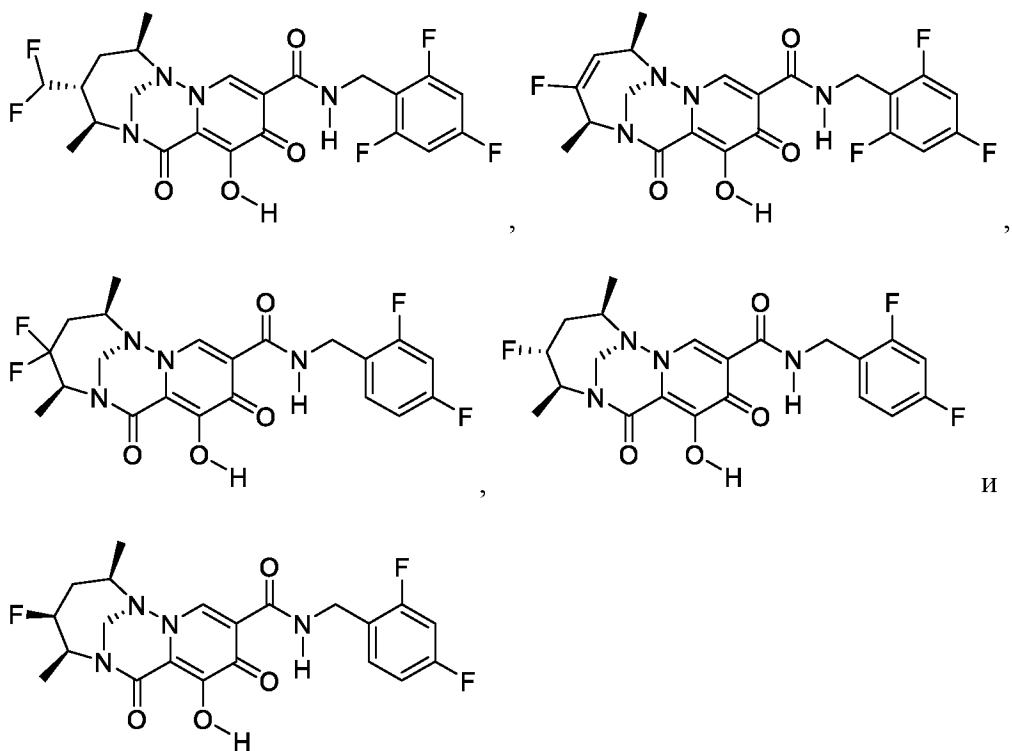
77. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение
выбрано из группы, состоящей из:



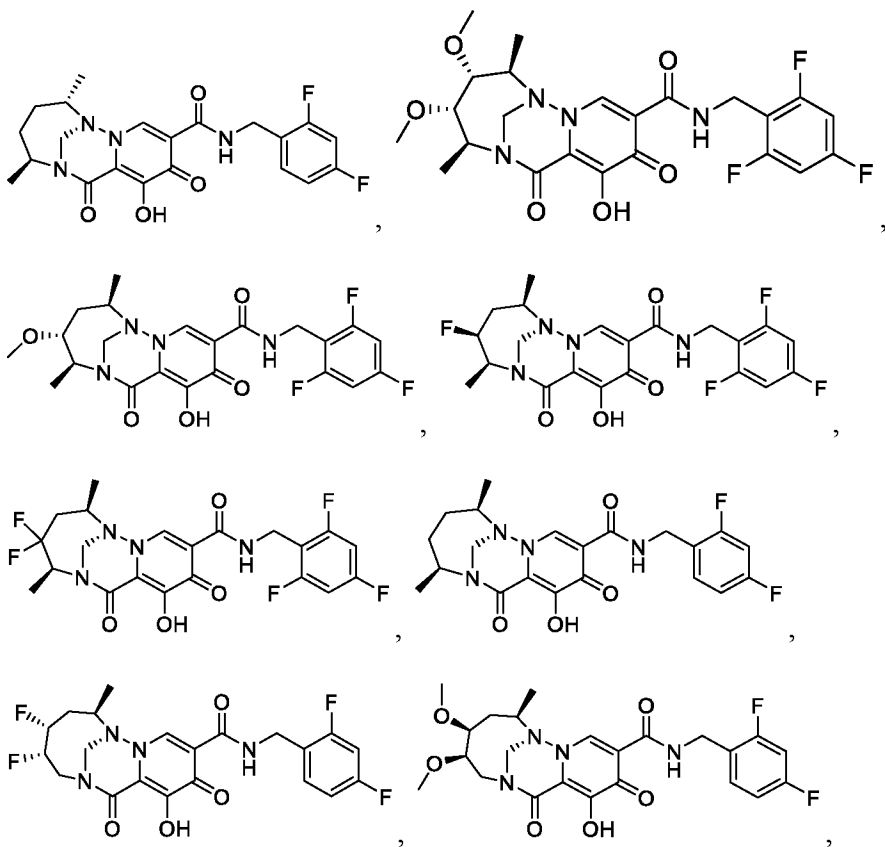


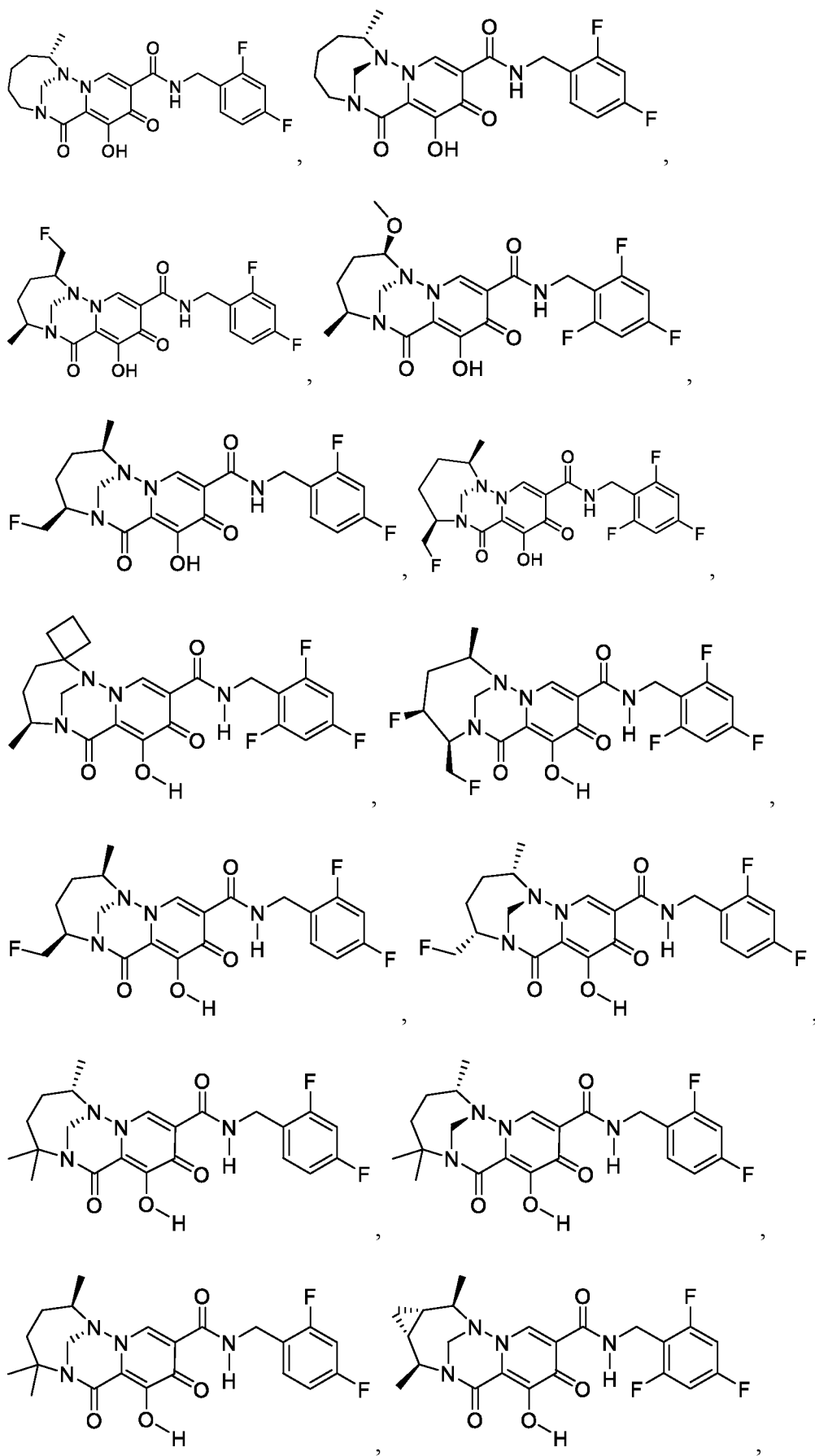


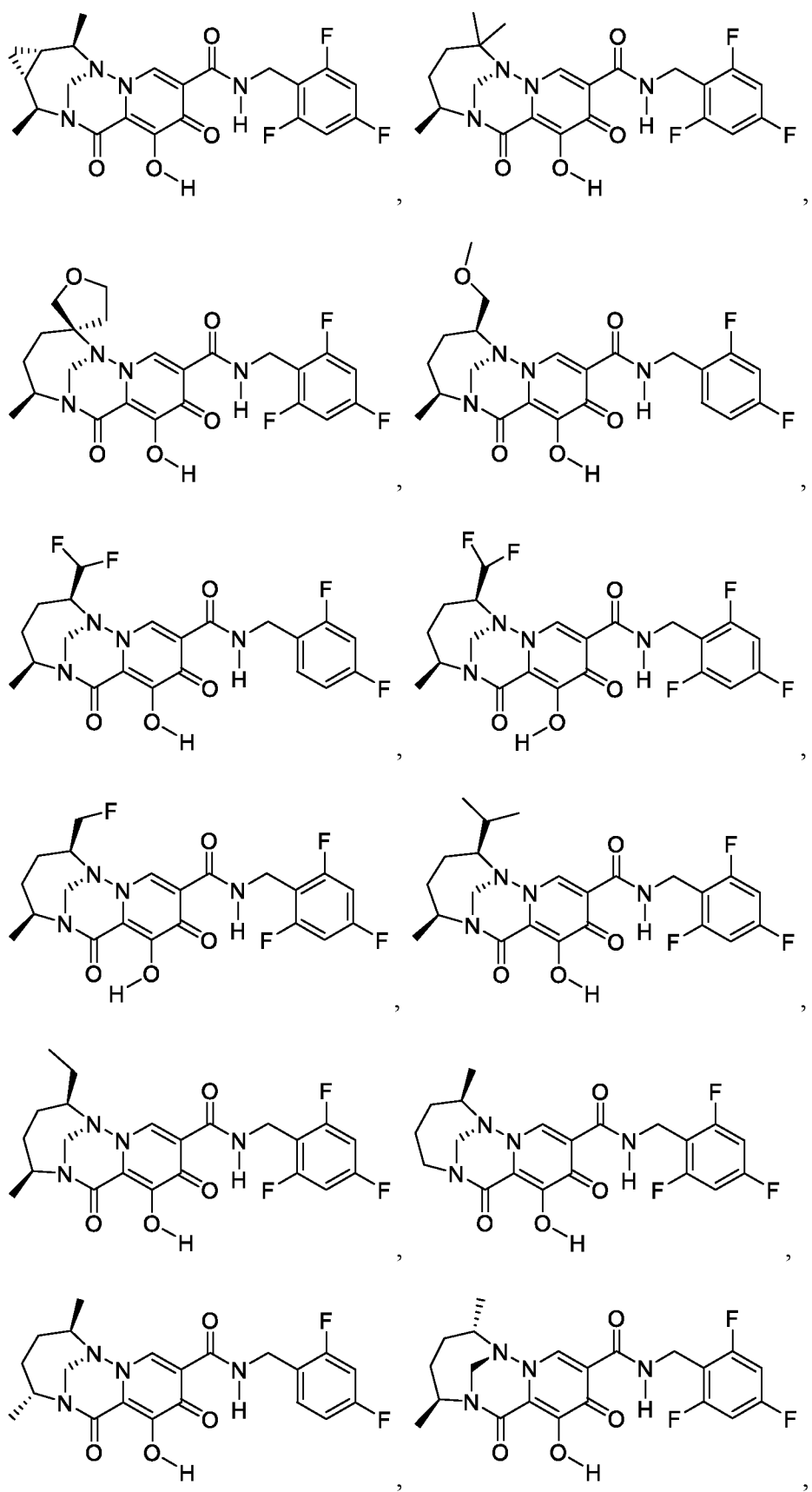


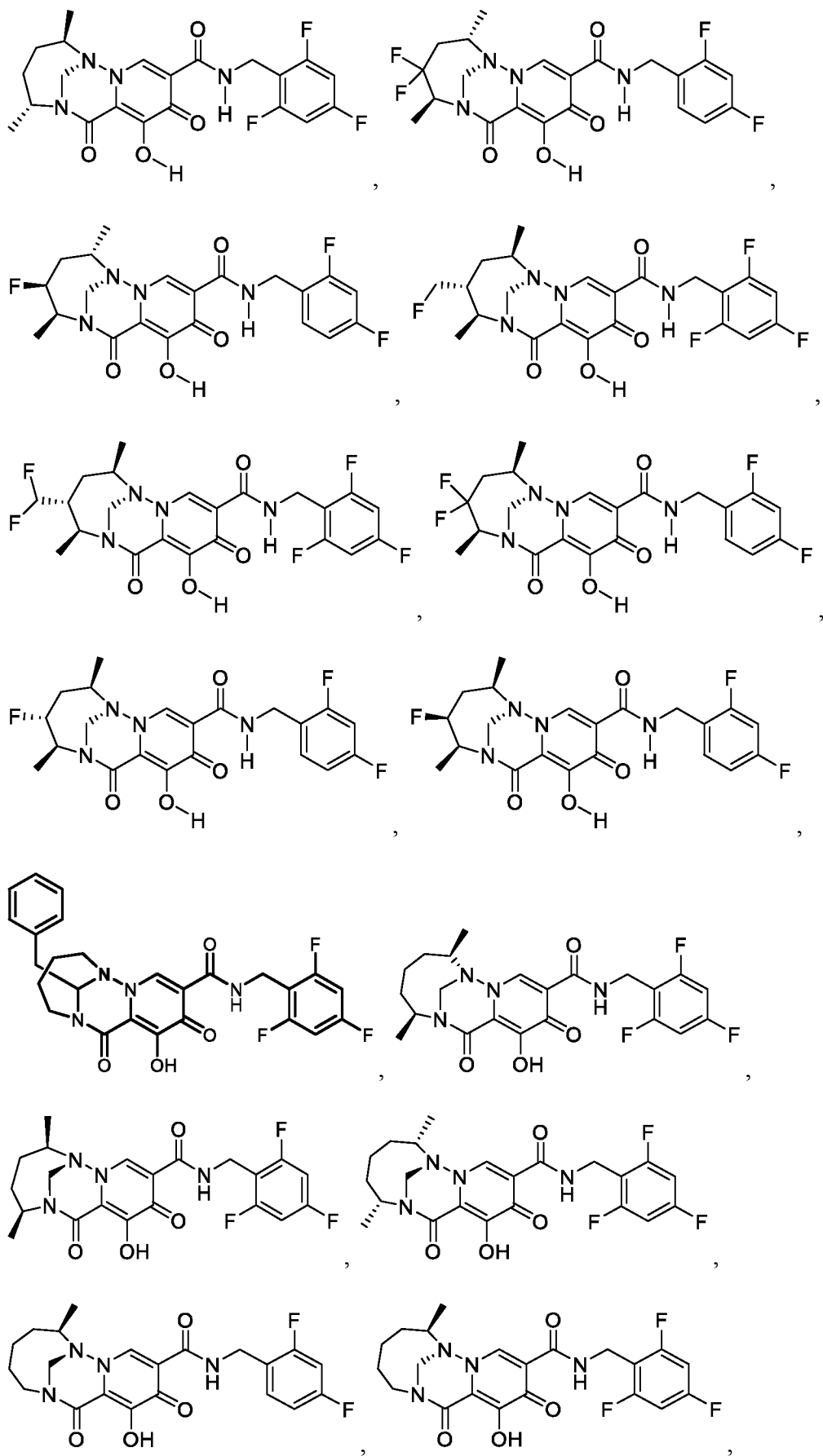


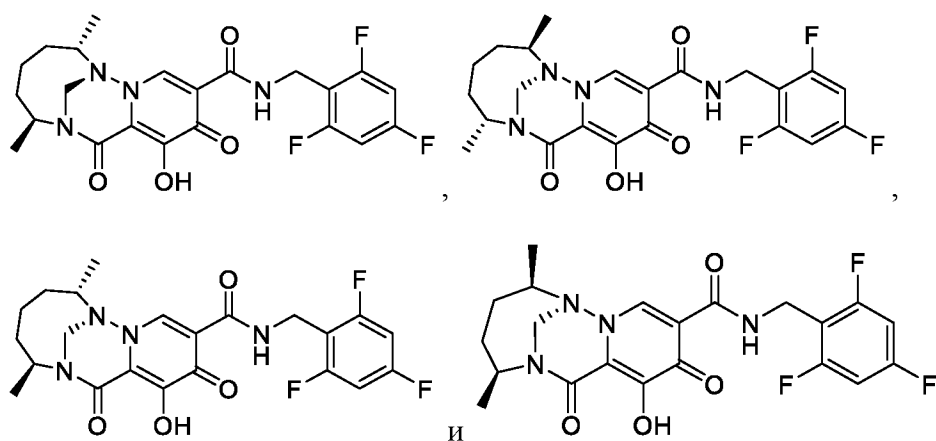
78. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:



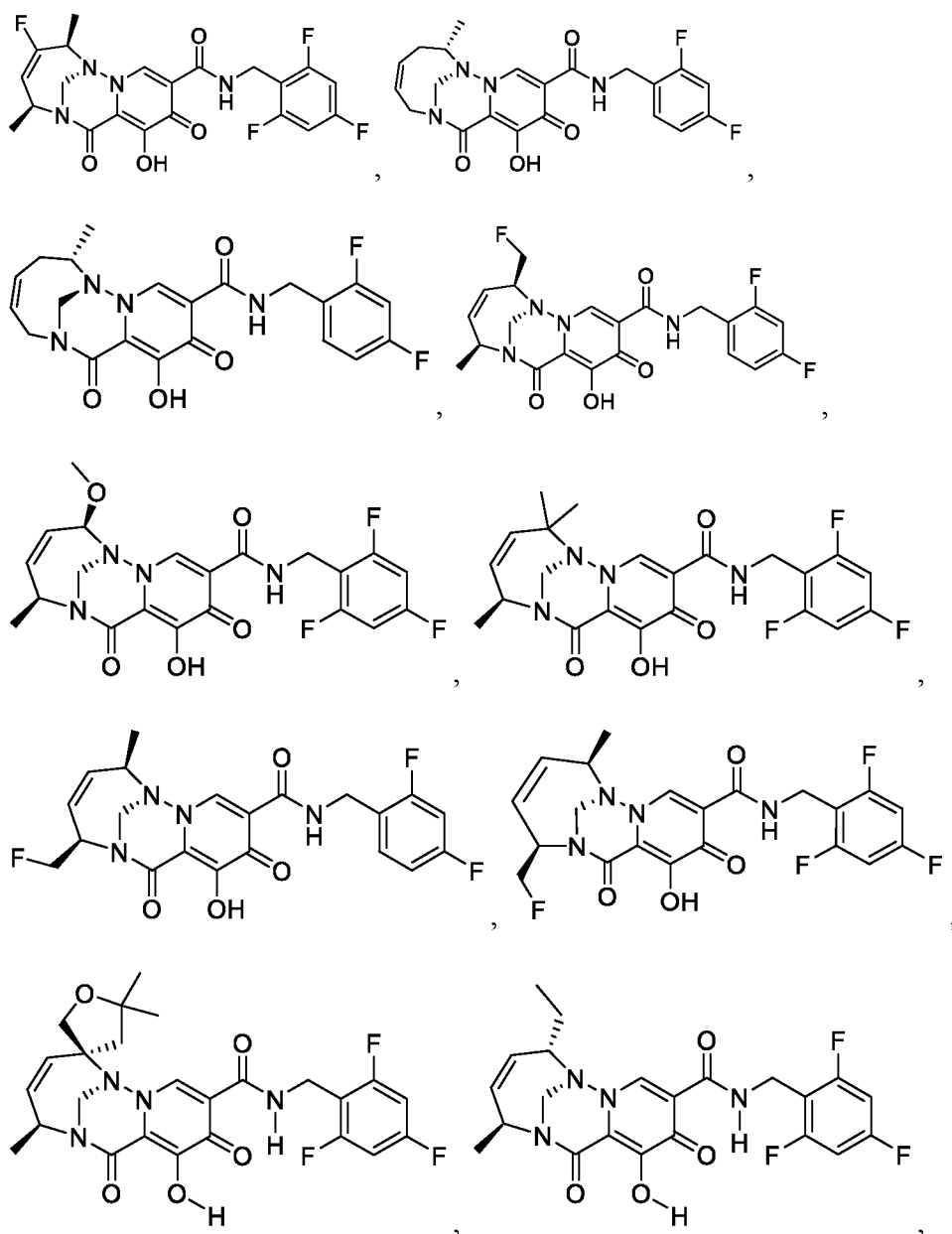


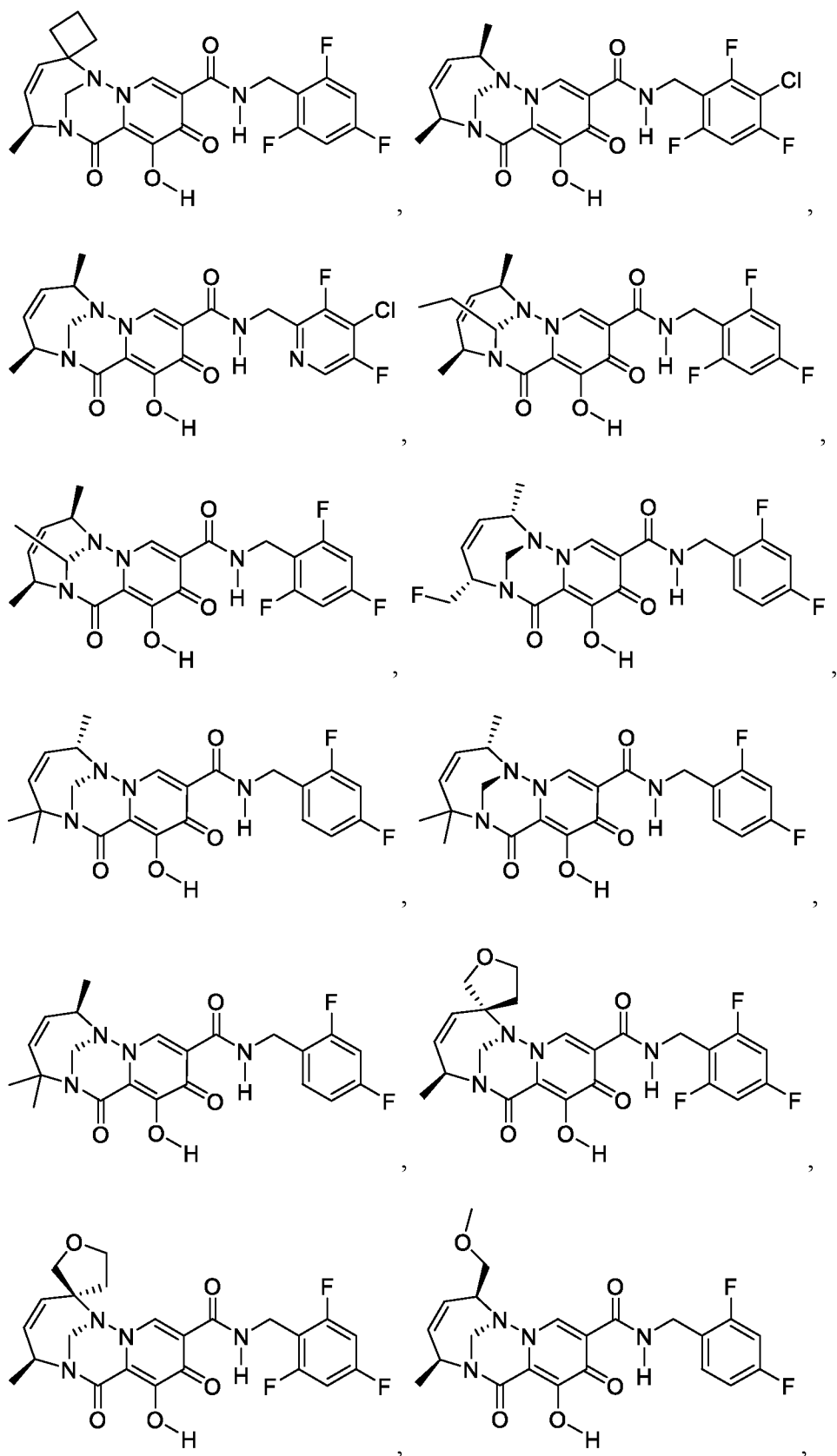


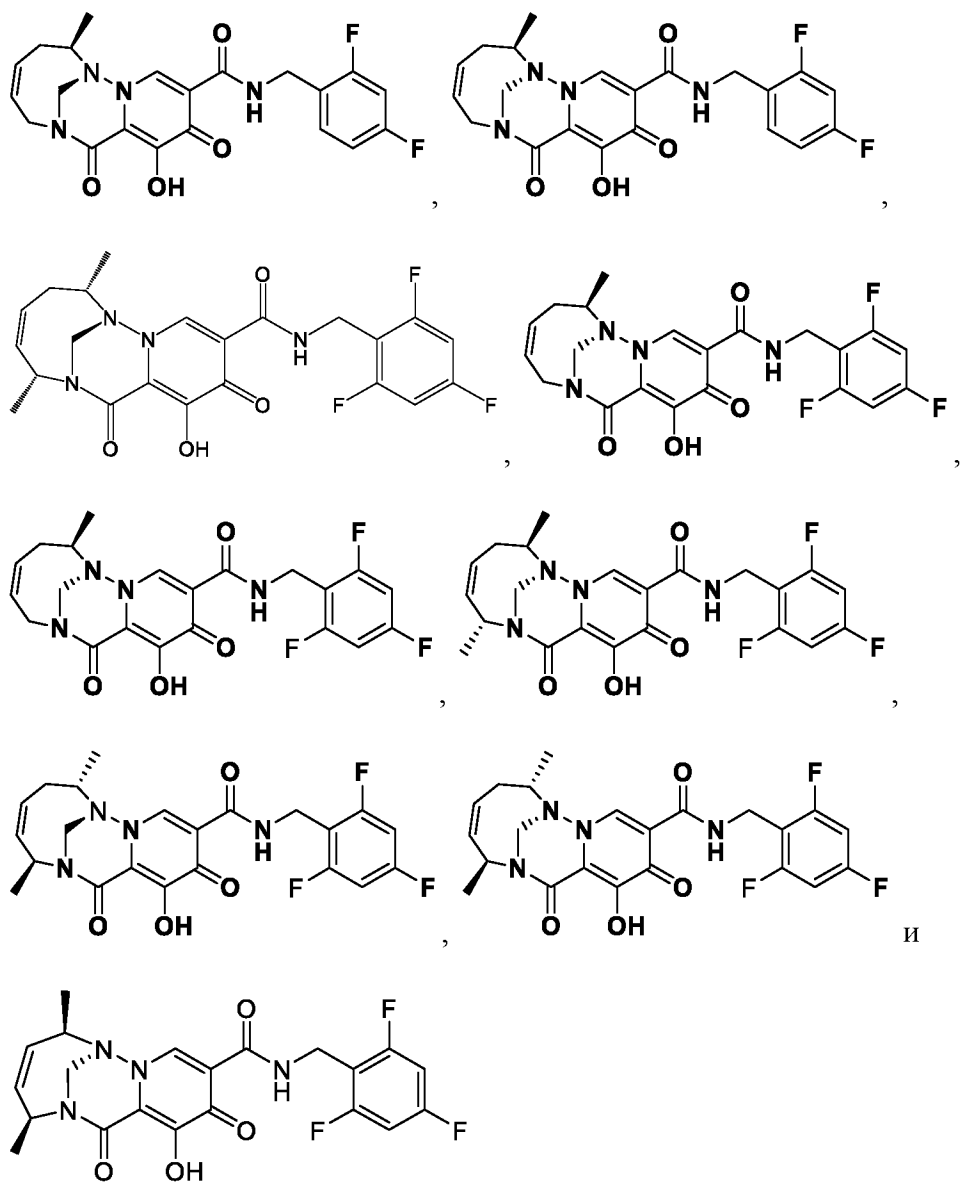




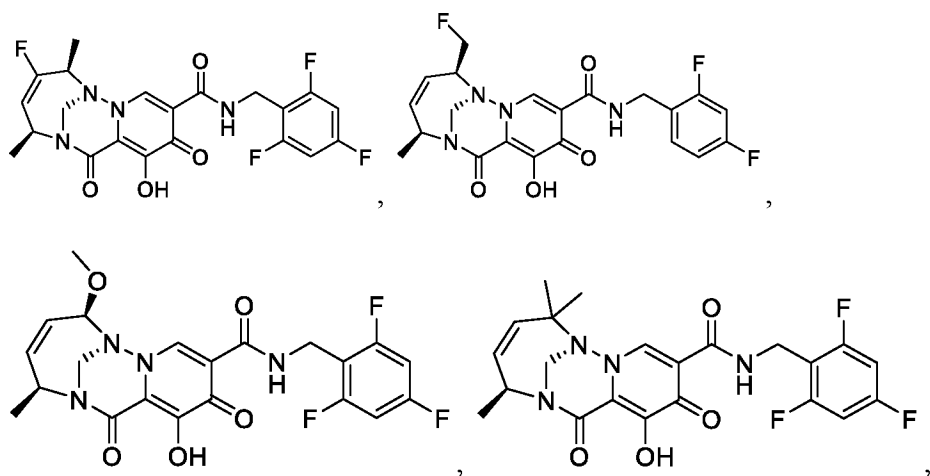
79. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:

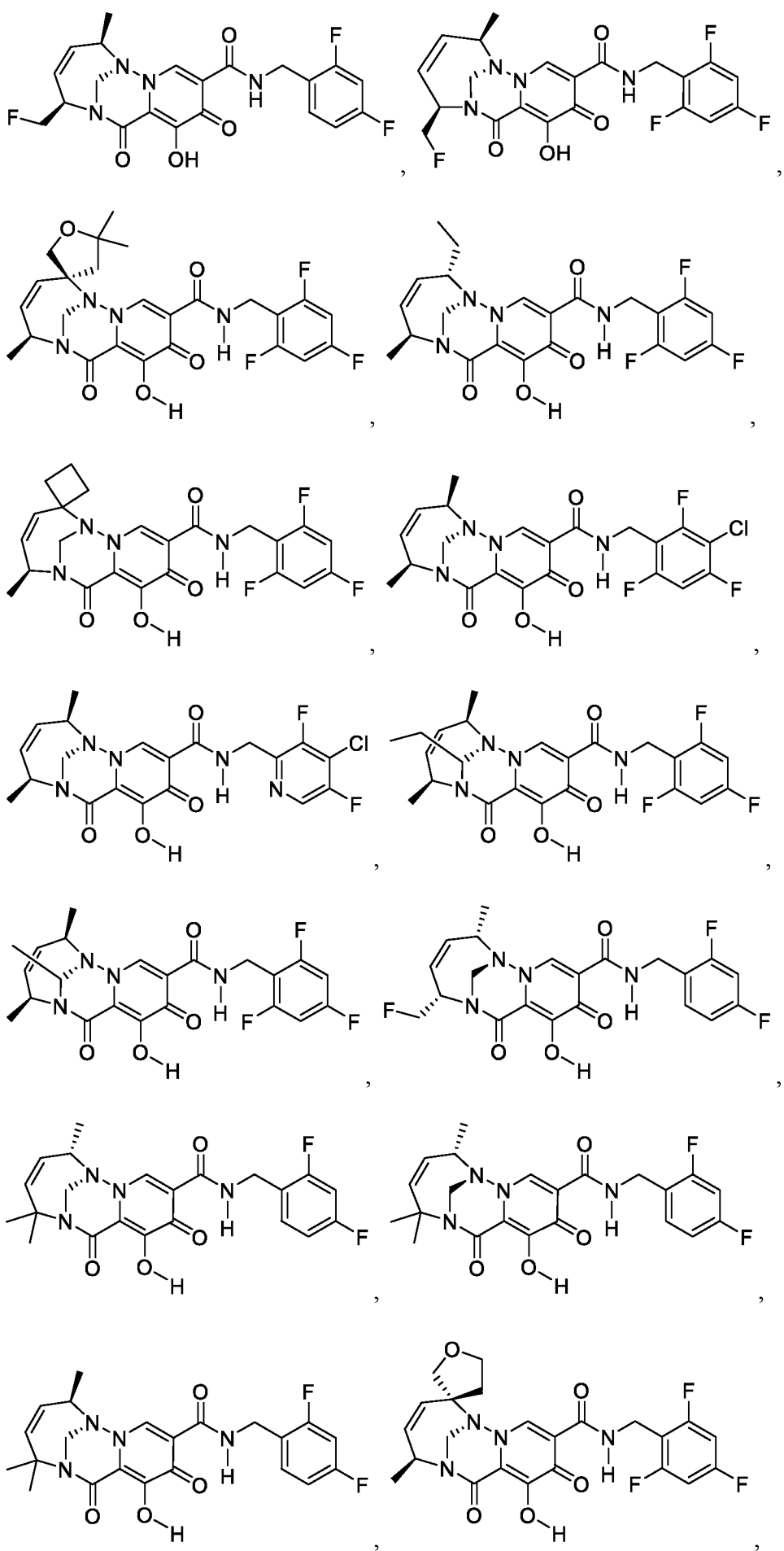


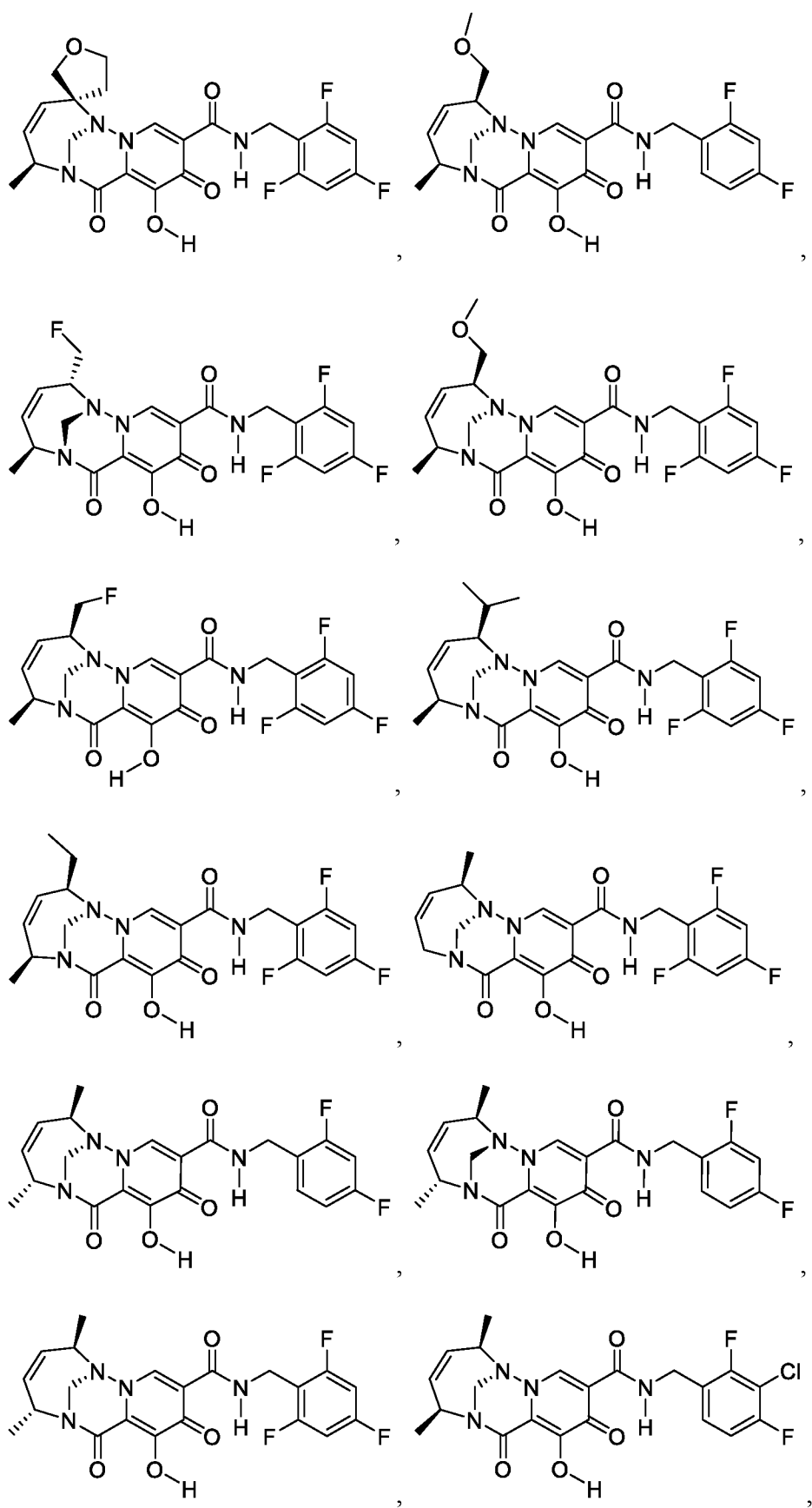


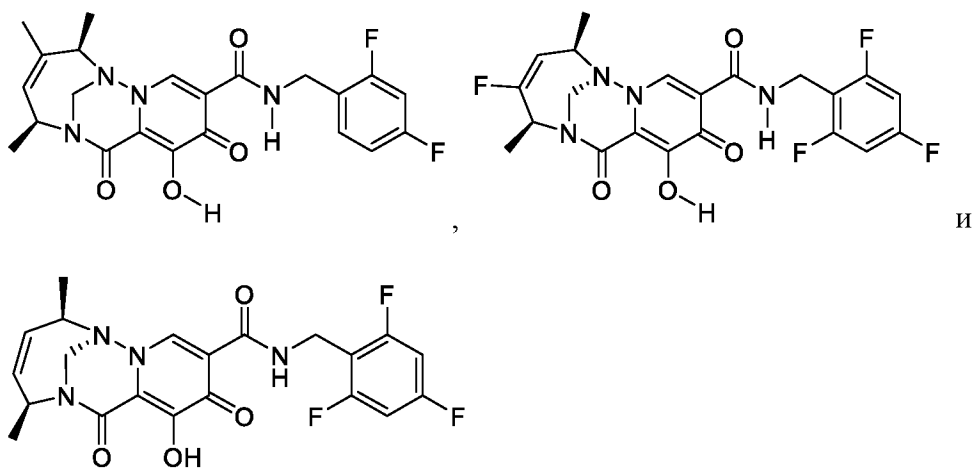


80. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:

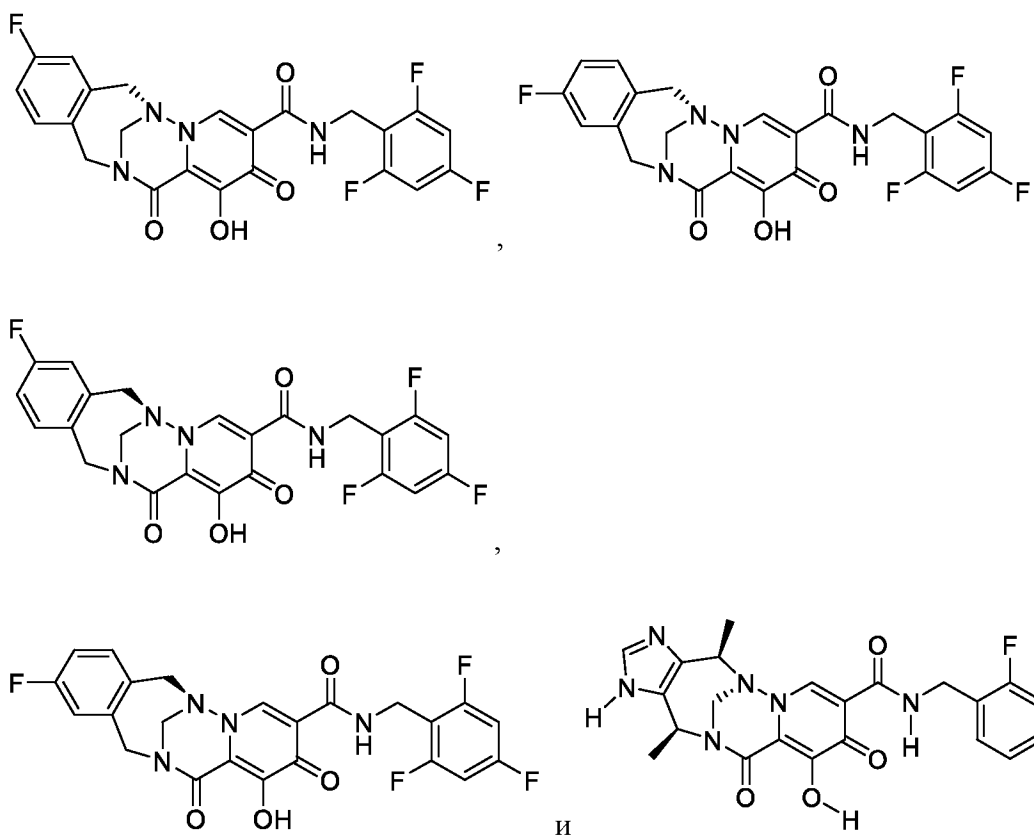




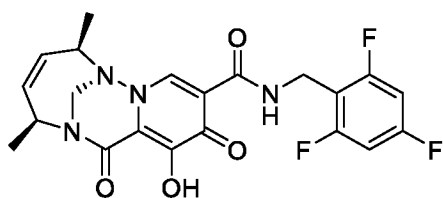




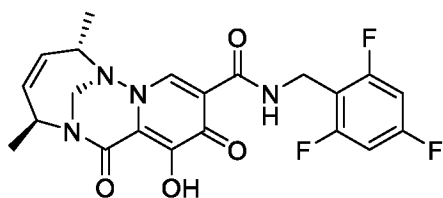
81. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:



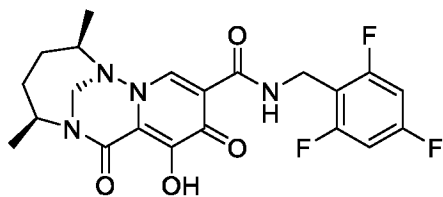
82. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



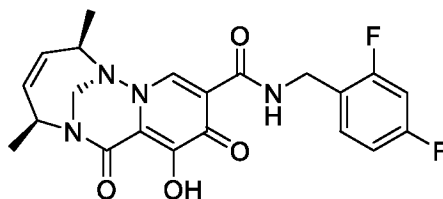
83. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



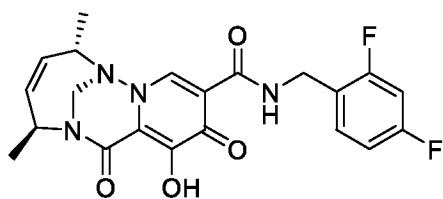
84. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



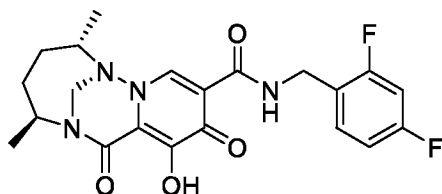
85. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



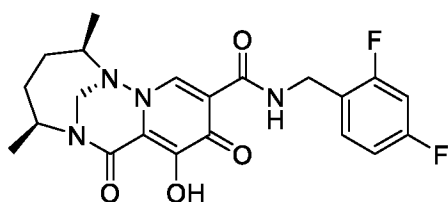
86. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



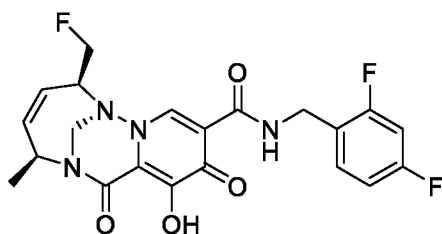
87. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



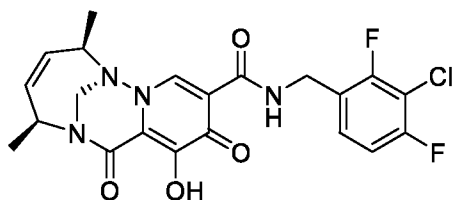
88. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



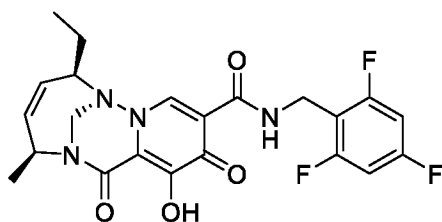
89. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



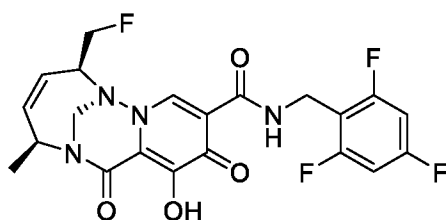
90. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



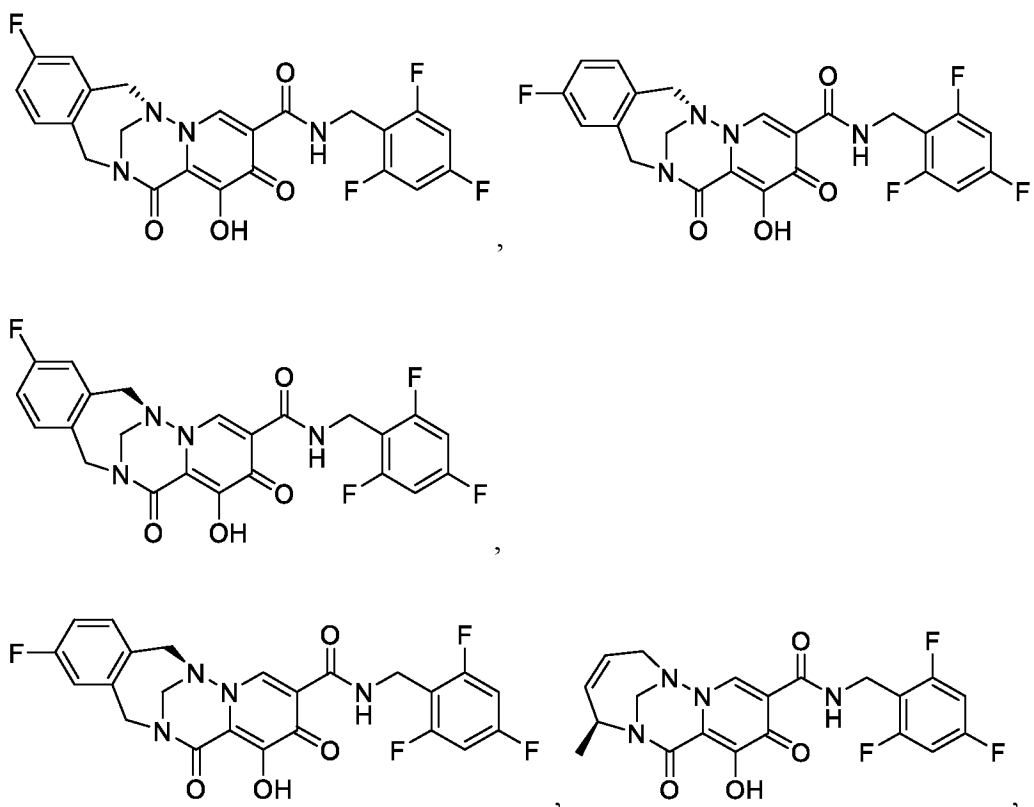
91. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:

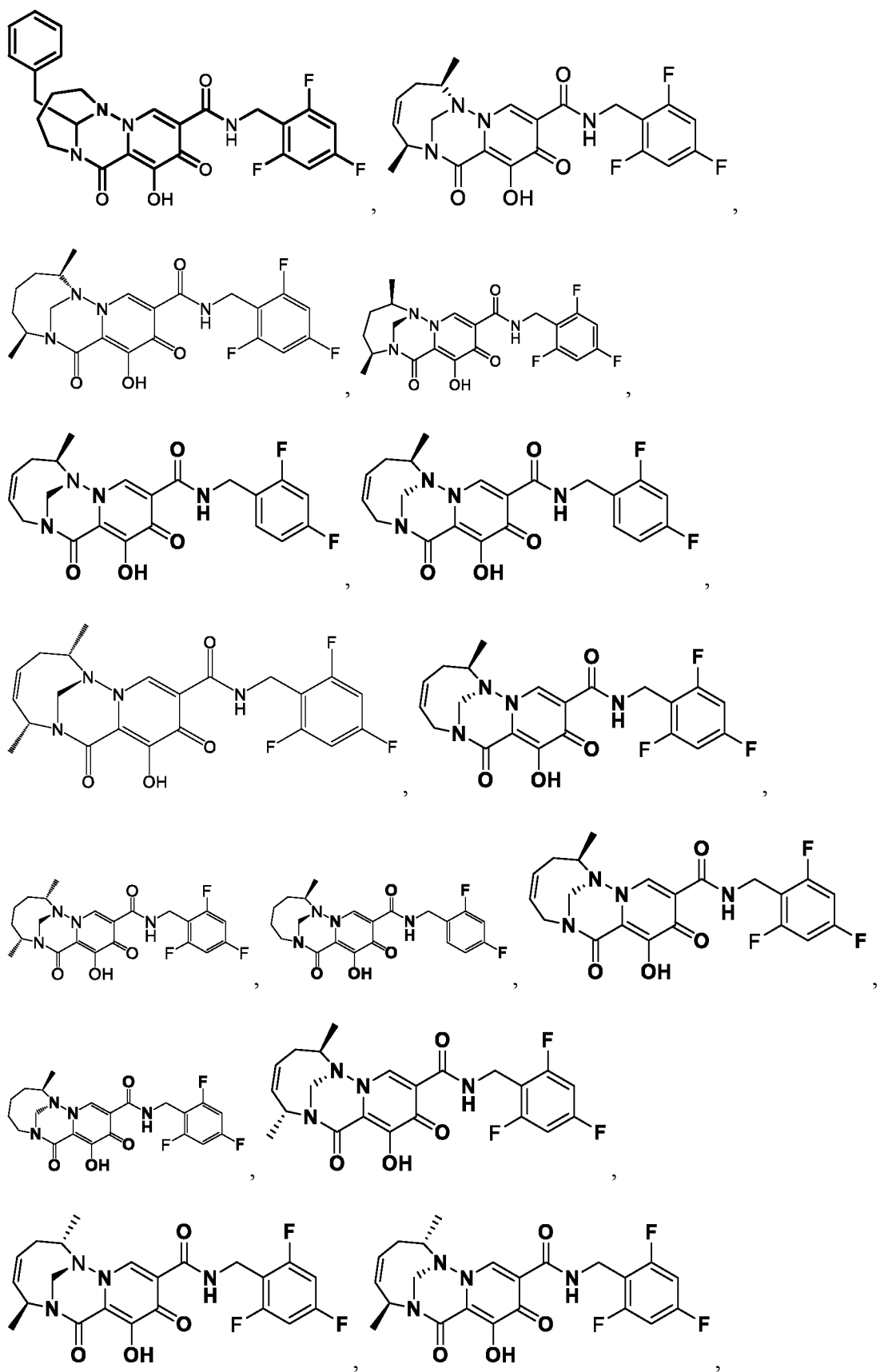


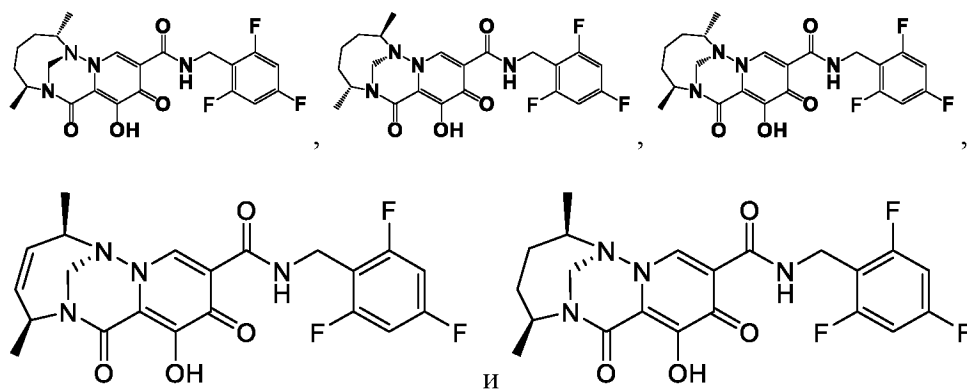
92. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение представляет собой:



93. Соединение или его фармацевтически приемлемая соль, причем соединение выбрано из группы, состоящей из:







94. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–93 или его фармацевтически приемлемой соли, и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.
95. Фармацевтическая композиция по п. 94, дополнительно содержащая дополнительное терапевтическое средство.
96. Фармацевтическая композиция по п. 95, в которой дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против ВИЧ.
97. Фармацевтическая композиция по п. 95 или 96, в которой дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ, ненуклеозидный или ненуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор капсида ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, средство, обращающее латентность, ингибитор полимеризации капсида, bNAbs ВИЧ, агонист TLR7, фармакокинетические усилители или их комбинацию.
98. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 95–97, в которой дополнительное терапевтическое средство представляет собой ленакапавир, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.

99. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 95–97, отличающаяся тем, что дополнительное терапевтическое средство представляет собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ленакапавир, GS-5894, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.
100. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 95–99, причем указанная фармацевтическая композиция предназначена для перорального или парентерального введения.
101. Набор, содержащий соединение по любому из пп. 1–93 или его фармацевтически приемлемую соль, и инструкции по применению.
102. Набор по п. 101, дополнительно содержащий дополнительное терапевтическое средство.
103. Набор по п. 102, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против ВИЧ.
104. Набор по п. 102 или п. 103, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ, ненуклеозидный или ненуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор капсида ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, средство, обращающее латентность, ингибитор полимеризации капсида, bNAb ВИЧ, агонист TLR7, фармакокинетический усилитель или их комбинацию.
105. Набор по любому из пп. 102–104, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ленакапавир, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.

106. Набор по любому из пп. 102–104, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ленакапавир, GS-5894, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.
107. Способ лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–93 или его фармацевтически приемлемой соли или фармацевтической композиции по любому из пп. 94–100.
108. Способ по п. 107, дополнительно включающий введение человеку терапевтически эффективного количества дополнительного терапевтического средства.
109. Способ по п. 108, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против ВИЧ.
110. Способ по п. 108 или 109, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ, ненуклеозидный или ненуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор капсида ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, средство, обращающее латентность, ингибитор полимеризации капсида, bNAb ВИЧ, агонист TLR7, фармакокинетический усилитель или их комбинацию.
111. Способ по любому из пп. 108–110, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ленакапавир, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.

112. Способ по любому из пп. 108–110, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ленакапавир, GS-5894, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.
113. Способ по любому из пп. 107–112, в котором введение является пероральным, внутривенным, подкожным или внутримышечным.
114. Применение соединения по любому из пп. 1–93 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 94–100 для лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.
115. Применение по п. 114, в котором соединение предназначено для применения с терапевтически эффективным количеством дополнительного терапевтического средства.
116. Применение по п. 115, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против ВИЧ.
117. Применение по п. 115 или 116, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор капсида ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, средство, обращающее латентность, ингибитор полимеризации капсида, bNAbs ВИЧ, агонист TLR7, фармакокинетический усилитель или их комбинацию.

118. Применение по любому из пп. 115–117, в котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ленакапавир, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.
119. Применение по любому из пп. 115–117, в котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ленакапавир, GS-5894, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.
120. Применение по любому из пп. 115–119, в котором соединение предназначено для применения путем перорального, внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.
121. Соединение по любому из пп. 1–93 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 94–100 для применения в лекарственной терапии.
122. Соединение по любому из пп. 1–93 или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция по любому из пп. 94–100 для применения для лечения инфекции ВИЧ.
123. Соединение по п. 122, которое предназначено для применения с терапевтически эффективным количеством дополнительного терапевтического средства.
124. Соединение по п. 123, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против ВИЧ.
125. Соединение по п. 123 или п. 124, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидный или

нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор капсида ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, средство, обращающее латентность, ингибитор полимеризации капсида, bNAbs ВИЧ, агонист TLR7, фармакокинетический усилитель или их комбинацию.

126. Соединение по любому из пп. 123–125, причем дополнительное терапевтическое средство представляет собой ленакапавир, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.
127. Соединение по любому из пп. 123–125, причем дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ленакапавир, GS-5894, ислатравир или его фармацевтически приемлемую соль.
128. Соединение по любому из пп. 122–127, которое предназначено для применения путем перорального, внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.
129. Применение соединения по любому из пп. 1–93 или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по любому из пп. 94–100 в изготовлении лекарственного препарата для лечения инфекции ВИЧ у человека, у которого имеется инфекция или который подвержен риску инфицирования.
130. Применение по п. 129, при котором лекарственный препарат предназначен для применения с терапевтически эффективным количеством дополнительного терапевтического средства.
131. Применение по п. 130, при котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой средство против ВИЧ.

132. Применение по п. 130 или п. 131, при котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ингибитор протеазы ВИЧ, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидный или нуклеотидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, ингибитор капсида ВИЧ, ингибитор gp41, ингибитор CXCR4, ингибитор gp120, ингибитор CCR5, средство, обращающее латентность, ингибитор полимеризации капсида, bNAbs ВИЧ, агонист TLR7, фармакокинетический усилитель или их комбинацию.
133. Применение по любому из пп. 130–132, при котором дополнительное терапевтическое средство представляет собой ленакапавир, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.
134. Применение по любому из пп. 130–132, при котором дополнительное терапевтическое средство или средства представляют собой абакавир, тенофовира алафенамид, тенофовира дизопроксил, ленакапавир, GS-5894, ислатравир или их фармацевтически приемлемую соль.
135. Применение по любому из пп. 129-134, при котором соединение предназначено для применения путем перорального, внутривенного, подкожного или внутримышечного введения.