(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 025526 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.01.30

(21) Номер заявки
201391644

(22) Дата подачи заявки
2012.05.07

(51) Int. Cl. ***C07D 311/94*** (2006.01)
C07D 405/02 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(54) ЧАСТИЧНО НАСЫЩЕННЫЕ ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **61/483,257; 61/559,856**
(32) **2011.05.06; 2011.11.15**
(33) **US**
(43) **2014.11.28**
(86) **PCT/US2012/036789**
(87) **WO 2012/154676 2012.11.15**

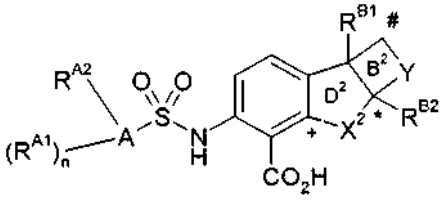
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗАФДЖЕН ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Крамп Сюзан Мэри, Дайк Хейзел Джоан, Паллин Томас Дэвид (GB), Захлер Роберт (US)

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

(56) US-A1-2004167128
US-A1-2004157836
US-A1-2004068012
WO-A2-2010065883
WANG G.T. ET Al.: "Lead optimization of methionine aminopeptidase-2- (MetAP2) inhibitors containing sulfonamides of 5,6-disubstituted anthranilic acids", BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 17, 25 February 2007 (2007-02-25), pages 2817-2822, XP022049594, tables 1-4
WO-A1-2012012642

(57) В настоящем изобретении представлены трициклические соединения формулы II и их применение при лечении медицинских расстройств, таких как ожирение. Представлены фармацевтические композиции и способы получения различных трициклических соединений. Предполагается, что указанные соединения обладают активностью против метионил-аминопептидазы 2.



Формула II

025526 B1

025526 B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США 61/559856, поданной 15 ноября 2011 года, и предварительной заявки на патент США 61/483257, поданной 6 мая 2011 года, которые включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Уровень техники

Описано, что во всем мире свыше 1,1 миллиарда людей страдают избыточным весом. По оценкам, лишь в Соединенных Штатах Америки ожирению подвержено свыше 90 миллионов человек. Двадцать пять процентов населения Соединенных Штатов Америки в возрасте более двадцати лет считаются страдающими клиническим ожирением. Тогда как избыточный вес или ожирение представляют собой проблемы (например, ограничение подвижности, дискомфорт в тесных пространствах, таких как театральные или самолетные кресла, социальные трудности и так далее), эти состояния, в особенности, клиническое ожирение, ухудшают другие аспекты здоровья, то есть заболевания и другие неблагоприятные проблемы со здоровьем, связанные, усугубленные или обусловленные избыточным весом или ожирением. Ежегодная оценочная смертность в результате заболеваний, связанных с ожирением, в Соединенных Штатах Америки составляет свыше 300000 (O'Brien et al. Amer J Surgery (2002) 184:4S-8S; и Hill et al. (1998) Science, 280:1371).

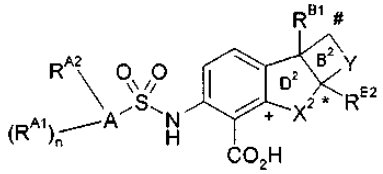
Медикаментозного лечения избыточного веса или ожирения не существует. Было показано, что традиционные фармацевтические препараты для лечения пациентов с избыточным весом или ожирением, такие как серотонин-норадренергические ингибиторы обратного захвата, норадренергические ингибиторы обратного захвата, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы кишечной липазы или хирургические способы, такие как ушивание желудка или бандажирование желудка, обеспечивают минимальное краткосрочное преимущество или значительные скорости рецидива, и дополнительно было показано, что они обладают неблагоприятными побочными эффектами для пациентов. MetAP2 кодирует белок, который по меньшей мере частично действует, ферментативно удаляя аминоконцевой метиониновый остаток из некоторых недавно транслированных белков, таких как глицеральдегид-3-фосфат дегидрогеназа (Warder et al. (2008) J Proteome Res 7:4807). Повышенная экспрессия гена MetAP2 исторически связана с различными формами рака. Были определены молекулы, ингибирующие ферментативную активность MetAP2, и они были изучены на их применимость при лечении различных типов опухолей (Wang et al. (2003) Cancer Res. 63:7861) и инфекционных заболеваний, таких как микроспоридиоз, лейшманиоз и малярия (Zhang et al. (2002) J. Biomed. Sci. 9:34). То есть ингибирование активности MetAP2 у животных с ожирением и диабетом тучных приводит к снижению веса тела, частично за счет усиления окисления жира, и частично за счет снижения потребления пищи (Rupnick et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:10730).

Такие ингибиторы MetAP2 могут быть применимы также для пациентов с избыточным ожирением и состояниями, связанными с ожирением, включая диабет 2 типа, ожирение печени и сердечнососудистые заболевания (например, за счет улучшения резистентности к инсулину, уменьшения содержания липидов в печени и снижения нагрузки на сердце). Соответственно, соединения, способные модулировать MetAP2, необходимо направить на лечение ожирения и родственных заболеваний, а также других недомоганий, благоприятно реагирующих на лечение модулятором MetAP2.

Краткое содержание

В настоящем изобретении представлены, например, соединения, которые могут быть модуляторами MetAP2, и их применение в качестве лекарственных средств, способы их получения и фармацевтические композиции, содержащие их в качестве активного ингредиента отдельно или в комбинации с другими агентами, а также представлено их применение в качестве лекарственных средств и/или в производстве лекарственных средств для ингибирования активности MetAP2 у теплокровных животных, таких как человек. В частности, настоящее изобретение относится к соединениям, применимым для лечения ожирения, диабета 2 типа и других связанных с ожирением состояний. Также представлены фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно описанное соединение и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте реализации в настоящем документе представлены соединения, представленные формулой II



Формула II

или их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры, при этом A, B^1, B^2, D^1, D^2, R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, Y, X^1, X^2 и n являются такими, как описано в настоящем документе.

Подробное описание

Далее будут более конкретно описаны особенности и другие детали настоящего описания. Перед дальнейшим описанием настоящего изобретения здесь собраны некоторые термины, используемые в описании, примерах и приложенной формуле изобретения. Эти определения следует читать в свете остальной части описания и так, как это понимают специалисты в данной области. Если не указано иное, то все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такое же значение, какое обычно понимается специалистами в данной области.

Определения

"Лечение" включает любой эффект, например, ослабление, уменьшение, модулирование или исключение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и тому подобного.

Термин "алкенил", используемый в настоящем документе, относится к ненасыщенному прямому или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь. Иллюстративные алкениловые группы включают, но не ограничиваясь этим, прямую или разветвленную группу из 2-6 или 3-4 углеродных атомов, упоминаемую в настоящем документе как C_{2-6}алкенил и C_{3-4}алкенил соответственно. Иллюстративные алкениловые группы включают, но не ограничиваясь этим, винил, аллил, бутенил, пентенил и так далее.

Термин "алкокси", используемый в настоящем документе, относится к прямой или разветвленной алкиловой группе, присоединенной к кислороду (алкил-О-). Иллюстративные алкоксигруппы включают, но не ограничиваясь этим, алкоксигруппы из 1-6 или 2-6 углеродных атомов, упоминаемые в настоящем документе как C_{1-6}алкокси и C_{2-6}алкокси соответственно. Иллюстративные алкоксигруппы включают, но не ограничиваясь этим, метокси, этокси, изопропокси и так далее.

Термин "алкоксиалкил", используемый в настоящем документе, относится к прямой или разветвленной алкиловой группе, присоединенной к кислороду, присоединенному ко второй прямой или разветвленной алкиловой группе (алкил-О-алкил-). Иллюстративные алкоксиалкиловые группы включают, но не ограничиваясь этим, алкоксиалкиловые группы, в который каждая из алкиловых групп независимо содержит 1-6 углеродных атомов, упоминаемые в настоящем документе как C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкил. Иллюстративные алкоксиалкиловые группы включают, но не ограничиваясь этим, метоксиметил, 2-метоксиэтил, 1-метоксиэтил, 2-метоксипропил, этоксиметил, 2-изопропоксиэтил и так далее.

Термин "алкоксикарбонил", используемый в настоящем документе, относится к прямой или разветвленной алкиловой группе, присоединенной к кислороду, присоединенному к карбонильной группе (алкил-О-С(О)-). Иллюстративные алкоксикарбонильные группы включают, но не ограничиваясь этим, алкоксикарбонильные группы из 1-6 углеродных атомов, упоминаемые в настоящем документе как C_{1-6}алкоксикарбонил. Иллюстративные алкоксикарбонильные группы включают, но не ограничиваясь этим, метоксикарбонил, этоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил и так далее.

Термин "алкенилокси", используемый в настоящем документе, относится к прямой или разветвленной алкениловой группе, присоединенной к кислороду (алкенил-О-). Иллюстративные алкенилоксигруппы включают, но не ограничиваясь этим, группы с алкениловой группой из 3-6 углеродных атомов, упоминаемые в настоящем документе как C_{3-6}алкенилокси. Иллюстративные "алкенилокси" группы включают, но не ограничиваясь этим, аллилокси, бутенилокси и так далее.

Термин "алкинилокси", используемый в настоящем документе, относится к прямой или разветвленной алкиниловой группе, присоединенной к кислороду (алкинил-О). Иллюстративные алкинилоксигруппы включают, но не ограничиваясь этим, группы с алкиниловой группой из 3-6 углеродных атомов, упоминаемые в настоящем документе как C_{3-6}алкинилокси. Иллюстративные алкинилоксигруппы включают, но не ограничиваясь этим, пропинилокси, бутинилокси и так далее.

Термин "алкил", используемый в настоящем документе, относится к насыщенному прямому или разветвленному углеводороду. Иллюстративные алкиловые группы включают, но не ограничиваясь этим, прямые или разветвленные углеводороды из 1-6, 1-4 или 1-3 углеродных атомов, упоминаемые в настоящем документе как C_{1-6}алкил и C_{1-4}алкил и C_{1-3}алкил соответственно. Иллюстративные алкиловые группы включают, но не ограничиваясь этим, метил, этил, пропил, изопропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-2-бутил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил и так далее.

Термин "алкилкарбонил", используемый в настоящем документе, относится к прямой или разветвленной алкиловой группе, присоединенной к карбонильной группе (алкил-С(О)-). Иллюстративные алкилкарбонильные группы включают, но не ограничиваясь этим, алкилкарбонильные группы из 1-6 углеродных атомов, упоминаемые в настоящем документе как C_{1-6}алкилкарбонильные группы. Иллюстративные алкилкарбонильные группы включают, но не ограничиваясь этим, ацетил, пропаноил, изопропаноил, бутаноил и так далее.

Термин "алкинил", используемый в настоящем документе, относится к ненасыщенному прямому или разветвленному углеводороду, имеющему по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Иллюстративные алкиниловые группы включают, но не ограничиваясь этим, прямые или разветвленные группы из 2-6 или 3-6 углеродных атомов, упоминаемые в настоящем документе как C_{2-6}алкинил

и C_{3-6}алкинил соответственно. Иллюстративные алкиниловые группы включают, но не ограничиваясь этим, этинил, пропинил, бутинил, пентинил, гексинил, метилпропинил и так далее.

Термин "карбонил", используемый в настоящем документе, относится к радикалу -C(O)-.

Термин "циано", используемый в настоящем документе, относится к радикалу -CN.

Термин "циклоалкокси", используемый в настоящем документе, относится к циклоалкиловой группе, присоединенной к кислороду (циклоалкил-O-). Иллюстративные циклоалкоксигруппы включают, но не ограничиваясь этим, циклоалкоксигруппы из 3-6 углеродных атомов, упоминаемые в настоящем документе как C_{3-6}циклоалкоксигруппы. Иллюстративные циклоалкоксигруппы включают, но не ограничиваясь этим, циклопропокси, циклобутокси, циклогексилокси и так далее.

Термины "циклоалкил" или "карбоциклическая группа", используемые в настоящем документе, относятся к насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной группе, например, из 3-6 или 4-6 углеродных атомов, упоминаемой в настоящем документе как C_{3-6}циклоалкил или C_{4-6}циклоалкил соответственно. Иллюстративные циклоалкиловые группы включают, но не ограничиваясь этим, циклогексил, циклопентил, циклопентенил, циклобутил или циклопропил.

Термины "гало" или "галоген", используемые в настоящем документе, относятся к F, Cl, Br или I.

Термины "гетероарил" или "гетероароматическая группа", используемые в настоящем документе, относится к моноциклической ароматической 5-6-членной кольцевой системе, содержащей один или более гетероатомов, например, от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Там, где это возможно, указанное гетероариловое кольцо может быть связано с соседним радикалом через атом углерода или азота. Примеры гетероариловых колец включают, но не ограничиваясь этим, фуран, тиофен, пиррол, тиазол, оксазол, изотиазол, изоксазол, имидазол, пиразол, триазол, пиридин или пиримидин и так далее.

Термины "гетероциклил" или "гетероциклическая группа" известны в данной области и относятся к насыщенным или частично ненасыщенным 4-10-членным кольцевым структурам, включая мостиковые или конденсированные кольца, структуры которых содержат от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера. Там, где это возможно, гетероциклиловые кольца могут быть связаны с соседним радикалом через атом углерода или азота. Примеры гетероциклиловых групп включают, но не ограничиваясь этим, пирролидин, пиперидин, морфолин, тиоморфолин, пиперазин, оксетан, азетидин, тетрагидрофуран или дигидрофуран и так далее.

Термин "гетероциклилокси", используемый в настоящем документе, относится к гетероциклиловой группе, присоединенной к кислороду (гетероциклил-O-).

Термин "гетероарилокси", используемый в настоящем документе, относится к гетероариловой группе, присоединенной к кислороду (гетероарил-O-).

Термины "гидрокси" и "гидроксил", используемые в настоящем документе, относятся к радикалу -OH.

Термин "оксо", используемый в настоящем документе, относится к радикалу =O.

"Фармацевтически или фармакологически приемлемый" включает молекулярные вещества и композиции, которые не вызывают побочных, аллергических или других неблагоприятных реакций при введению животному или человеку, в зависимости от конкретного случая. Для введения человеку, препараты должны удовлетворять стандартам стерильности, пирогенности и общей безопасности, а также стандартам чистоты, обязательным по нормативам Отдела биологических веществ Управления США по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA).

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" или "фармацевтически приемлемое формообразующее средство", используемый в настоящем документе, относится к любому и ко всем растворителям, дисперсионным средам, покрытиям, изотоническим агентам и средствам замедления абсорбции, и тому подобным, которые совместимы с фармацевтическим введением. Применение таких сред и агентов для фармацевтически активных субстанций хорошо известно в данной области техники. Композиции могут также содержать другие активные соединения, обеспечивающие вспомогательные, дополнительные или усиленные терапевтические функции.

Термин "фармацевтическая композиция", используемый в настоящем документе, относится к композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение, описанное в настоящем документе, составленное в композицию с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями.

"Индивидуум", "пациент" или "субъект" используются взаимозаменяемо и включают любых животных, в том числе млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и наиболее предпочтительно человека. Соединения настоящего изобретения могут быть введены млекопитающему, такому как человек, но могут быть также введены другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашним животным (например, собакам, кошкам и тому подобным), сельскохозяйственным животным (например, коровам, овцам, свиньям, лошадям и тому подобным) и лабораторным животным (например, крысам, мышам, морским свинкам и тому подобным). Подходящим млекопитающим для лечения в способах настоящего изобретения является млекопитающее, у которого желательно лечение ожирения или снижение веса. "Модулирование" включает антагонизм (например, ингибирова-

ние), агонизм, частичный антагонизм и/или частичный агонизм.

В настоящем описании термин "терапевтически эффективное количество" означает количество рассматриваемого соединения, которое вызывает биологический или медицинский ответ ткани, системы или животного (например, млекопитающего или человека), видимый для исследователя, ветеринара, врача или другого клинициста. Соединения настоящего изобретения вводят в терапевтически эффективных количествах для лечения заболевания. Альтернативно, терапевтически эффективное количество соединения представляет собой количество, необходимое для достижения заданного терапевтического и/или профилактического эффекта, такое как количество, приводящее к снижению веса.

Термин "фармацевтически приемлемая соль(и)", используемый в настоящем документе, относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, используемых в композициях. Соединения, включенные в композиции настоящего изобретения, которые являются основными по своей природе, способны образовывать широкий ряд солей с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые могут быть использованы для получения фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот таких основных соединений, представляют собой те, которые образуют нетоксичные соли присоединения кислот, то есть соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, но не ограничиваясь этим, малатные, оксалатные, хлоридные, бромидные, йодидные, нитратные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, гидрофосфатные, изоникотинатные, ацетатные, лактатные, салицилатные, цитратные, тартратные, олеатные, таннатные, пантотенатные, битартратные, аскорбатные, сукцинатные, малеатные, гентизинатные, фумаратные, глюконатные, глюкуронатные, сахаратные, формиатные, бензоатные, глутаматные, метансульфонатные, этансульфонатные, бензолсульфонатные, п-толуолсульфонатные и памоатные (то есть 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоатные)) соли. Соединения, включенные в композиции настоящего изобретения, которые являются кислотными по своей природе, способны образовывать основные соли с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных металлов или щелочноземельных металлов, в частности, соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа. Соединения, включенные в композиции настоящего изобретения, которые содержат основной или кислотный фрагмент, могут также образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Соединения настоящего описания могут содержать одновременно кислотные и основные группы; например, одну аминогруппу и одну группу карбоновой кислоты. В таком случае это соединение может существовать как соль присоединения кислоты, цвиттер-ион или соль основания.

Соединения настоящего описания могут содержать один или более хиральных центров, и поэтому могут существовать в виде стереоизомеров. Термин "стереоизомер", используемый в настоящем документе, состоит из всех энантиомеров или диастереомеров. Эти соединения могут быть обозначены символами "(+)", "(-)", "R" или "S", в зависимости от конфигурации заместителей вокруг стереогенного атома углерода, но специалистам в данной области понятно, что структура может неявно обозначать хиральный центр. Настоящее изобретение охватывает различные стереоизомеры этих соединений и их смеси. Смеси энантиомеров или диастереомеров могут быть обозначены в номенклатуре "(±)", но специалистам в данной области понятно, что структура может неявно обозначать хиральный центр.

Соединения настоящего описания могут содержать одну или более двойных связей, и поэтому могут существовать в виде геометрических изомеров, образующихся в результате перегруппировки заместителей вокруг двойной углерод-углеродной связи. Символ обозначает связь, которая может быть одинарной, двойной или тройной связью, как описано в настоящем документе. Заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи обозначают как существующие в "Z" или "E" конфигурации, при этом термины "Z" и "E" используют в соответствии с правилами ИЮПАК. Если не указано иное, то структуры, изображающие двойную связь, охватывают оба изомера "Z" и "E". Альтернативно, заместители вокруг двойной углерод-углеродной связи могут быть упомянуты как "цис" или "транс", при этом "цис" представляет собой заместители с одной стороны двойной связи, а "транс" представляет собой заместители с противоположных сторон двойной связи.

Соединения настоящего описания могут содержать карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, и поэтому могут существовать как геометрические изомеры, возникающие в результате перегруппировки заместителей вокруг кольца. Перегруппировку заместителей вокруг карбоциклического или гетероциклического кольца обозначают как существующие в "Z" или "E" конфигурации, при этом термины "Z" и "E" используют в соответствии с правилами ИЮПАК. Если не указано иное, то структуры, изображающие карбоциклические или гетероциклические кольца, охватывают оба изомера "Z" и "E". Заместители вокруг карбоциклических или гетероциклических колец могут быть также упомянуты как "цис" или "транс", при этом термин "цис" представляет собой заместители с одной стороны плоскости кольца, а термин "транс" представляет собой заместители с противоположных сторон плоскости кольца. Смеси соединений, в которых заместители расположены с одной или с противоположных сторон плоскости кольца, обозначают как "цис/транс".

Отдельные энантиомеры и диастереомеры соединений настоящего изобретения могут быть получены синтетически из имеющихся в продаже исходных материалов, которые содержат асимметричные или стерео генные центры, или получением рацемических смесей с последующими способами разделения,

хорошо известными специалистам в данной области. Эти способы разделения представлены на примере (1) присоединения смеси энантиомеров к хиральному вспомогательному веществу, разделения полученной смеси диастереомеров перекристаллизацией или хроматографией, и отделения оптически чистого продукта от вспомогательного вещества, (2) образования соли с использованием оптически активного разделительного агента, (3) прямого разделения смеси оптических энантиомеров на хиральных жидкостных хроматографических колонках или (4) кинетического разделения с использованием стереоселективных химических или ферментативных реагентов. Рацемические смеси могут быть также разделены на их составляющие энантиомеры хорошо известными способами, такими как хирально-фазовая жидкостная хроматография или кристаллизация соединения в хиральном растворителе. Стереоселективные синтезы, химические или ферментативные реакции, в которых один реагент образует неравную смесь стереоизомеров при создании нового стереоцентра или при трансформации уже существующего стереоцентра, хорошо известны в данной области техники. Стереоселективные синтезы охватывают энантио- и диастереоселективные преобразования, и могут включать применение хиральных вспомогательных веществ. Примеры представлены в публикации Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

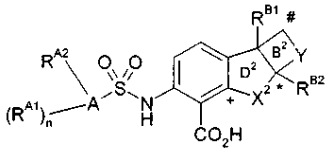
Соединения, описанные в настоящем документе, могут существовать в сольватированных, а также не сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и тому подобные, и подразумевается, что настоящее изобретение включает и сольватированные, и не сольватированные формы. В одном варианте реализации, соединение является аморфным. В одном варианте реализации, соединение представляет собой один полиморф. В другом варианте реализации, соединение представляет собой смесь полиморфов. В другом варианте реализации, соединение находится в кристаллической форме.

Настоящее изобретение охватывает также меченые изотопами соединения настоящего изобретения, которые идентичны соединениям, упомянутым в настоящем документе, за исключением того, что один или более атомов замещены атомами, имеющими атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающегося в природе. Примеры изотопов, которые могут быть внедрены в соединения настоящего изобретения, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлора, такие как ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F и ^{36}Cl соответственно. Например, соединение настоящего изобретения может иметь один или несколько атомов H, замещенных дейтерием.

Некоторые описанные соединения с изотопной меткой (например, соединения, меченные ^{3}H и ^{14}C) применимы в анализах распределения соединения и/или субстрата в ткани. Изотопы трития (то есть ^{3}H) и углерода-14 (то есть ^{14}C), являются наиболее предпочтительными, благодаря простоте получения и обнаружения. Кроме того, замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий (то есть ^{2}H), может давать определенное терапевтическое преимущество из-за более высокой метаболической устойчивости (например, увеличенного периода полувыведения in vivo или снижения необходимых дозировок), и поэтому может быть предпочтительна в некоторых условиях. Соединения настоящего изобретения с изотопной меткой могут быть получены, в основном, по таким же способам, как описаны в примерах, представленных в настоящем документе, путем замены реагента без изотопной метки на реагент с изотопной меткой.

I. Трициклические соединения

В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении представлены соединения формулы II



Формула II

где кольцо B^2 представляет собой 3-6-членное насыщенное гетероциклическое или карбоциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или более атомами фтора у любого из доступных атомов углерода;

D представляет собой 5-7-членное гетероциклическое или карбоциклическое кольцо, содержащее гетероатомы кислорода или азота;

где кольцо B конденсировано с D^2, так что два атома, общие для B^2 и D^2, являются атомами углерода;

X^2 представляет $^{+}$-W^2-C($R^{D5}R^{D6}$)-*, где + и * указывают точки присоединения X^2, как показано в формуле II;

Y выбран из группы, состоящей из связи, *-O-CH_2-$^{\#}$ и *-O-CH_2-CH_2-$^{\#}$; где * и $^{\#}$ указывают точки присоединения Y, как показано в формуле II;

W^2 выбран из группы, состоящей из O или N(R^{N2});

A представляет собой фенил;

R^{B1} и R^{B2} независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, OH, CN, C_{1-2}алкокси или C_{1-3}алкила;

где C_{1-3}алкил и C_{1-2}алкокси необязательно замещены группой, выбранной из OH, C_{1-2}алкокси, CN, или одним или более атомами фтора;

R^{A1} выбран, независимо для каждого случая, из группы, состоящей из водорода, гидроксила, циано, галогена, C_{1-4}алкила или C_{1-3}алкокси; где C_{1-4}алкил или C_{1-3}алкокси необязательно замещен одним или более атомами фтора;

n равен 0, 1 или 2;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из водорода, R^1R^JN-, гетероциклила, гетероциклилокси и гетероциклил-(NR^a)-; где указанный гетероциклил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^g, и где если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот азот может быть необязательно замещено одной или более группами R^h; или

R^{A2} выбран из группы, состоящей из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенилокси, C_{3-6}алкинилокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-. C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкил-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонилC_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкил-; где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенилокси, C_{3-6}алкинилокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкил-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)C_{1-6}$алкил-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонилC_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкил может быть необязательно замещен R^p, фенилом, фенокси, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарил-(NR^a)-, гетероциклилом, гетероциклилокси или гетероциклил-$N(R^a)$-; и где указанный гетероарил или фенил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^f, и где указанный гетероциклил может быть необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из R^g; и где если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот атом азота может быть необязательно замещено одной или более группами R^h;

R^{D5} и R^{D6}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксила, циано, C_{1-2}алкила или C_{1-2}алкокси; где C_{1-2}алкил и C_{1-2}алкокси могут быть необязательно замещены заместителем или заместителями, выбранными из группы, состоящей из одного или более атомов фтора, циано, гидроксила или $N(R^aR^b)$;

R^{N2} выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-2}алкила;

R^a и R^b независимо выбраны, для каждого случая, из группы, состоящей из водорода и C_{1-3}алкила; где C_{1-3}алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из фтора, циано, оксо и гидроксила;

или R^a и R^b, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N; где указанное 4-6-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, оксо или гидроксила;

R^f независимо выбран, для каждого случая, из группы, состоящей из R^p, водорода, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_W$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$- и C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-; где C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^g независимо выбран, для каждого случая, из группы, состоящей из R^p, водорода, оксо, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_W$-, (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$- и C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-; где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_W$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^h независимо выбран, для каждого случая, из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкил-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-, R^1R^JN-карбонил- и R^1R^JN-SO_2-; где C_{1-6}алкил, C_{3-6}алкенил, C_{3-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил и C_{1-6}алкил-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбонил- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^1 и R^J независимо выбраны для каждого случая из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила, C_{3-6}циклоалкила, гетероциклила и гетероциклилкарбонила; причем C_{1-4}алкил и C_{3-6}циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из фтора, гидроксила, циано, R^aR^bN-, R^aR^bN-карбонил- и C_{1-3}алкокси, и где гетероциклил и гетероциклилкарбонил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, галоC_{1-6}алкила, гидроксилC_{1-6}алкила, R^aR^bN-C_{1-6}алкила- и C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкиловой группы; и где если указанный гетероциклил или гетероциклилкарбонил содержит фрагмент -NH, то указанный атом азота может быть необязательно замещен одной или более группами C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкил-$S(O)_2$- и C_{1-6}-алкилкарбонила, или R^1 и R^J, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N; причем ука-

занное 4-7-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено у атома углерода одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксила, оксо, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO_2- и R^aR^bN-карбонил-; где указанный C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси может быть необязательно замещен фтором, гидроксилом или циано; и где указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено у атома азота одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6}алкила и R^aR^bN-карбонил-; и где указанный C_{1-6}алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксила, циано;

R^p независимо выбран, для каждого случая, из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, C_{1-6}алкокси, R^1R^JN-, R^1R^JN-карбонил-, R^1R^JN-SO_2- и R^1R^JN-карбонил-N(R^a)-;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 4-10-членную кольцевую структуру, включая мостиковые или конденсированные кольца, структуры которых содержат от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера, и где это возможно, связанную с соседним радикалом через атом углерода или азота;

где гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую 5-6-членную кольцевую систему, содержащую от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера и, где это возможно, связанную с соседним радикалом через атом углерода или азота;

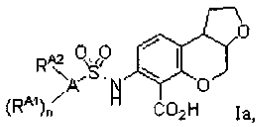
и их фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

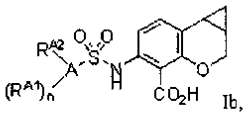
В некоторых вариантах реализации R^{D5} и R^{D6} могут быть независимо выбраны, для каждого случая, из группы, состоящей из водорода, фтора, циано и C_{1-2}алкила. Например, R^{D5} и R^{D6} могут быть водородом.

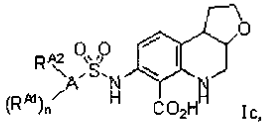
В некоторых вариантах реализации R^{B1} трициклического соединения формулы II может быть выбран из группы, состоящей из H, F или C_{1-2}алкила. Например, R^{B1} может быть H или метилом.

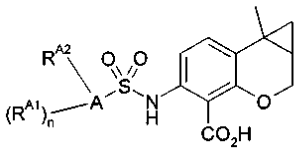
В некоторых вариантах реализации Y представляет собой связь.

В настоящем документе представлены, например, трициклические соединения, представленные формулами Ia, Ib, Ic и Ig

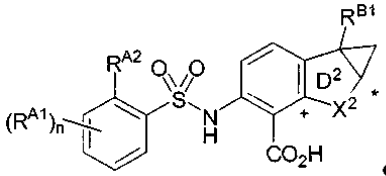

Ia,


Ib,


Ic,


Ig.

В настоящем документе представлено также соединение, представленное формулой IV


Формула IV,

где D^2 представляет собой 6-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве гетероатома кислород;

X^2 представляет собой $^+$-W^2-C($R^{D5}R^{D6}$)-*, где + и * указывают точки присоединения X^2, как показано в формуле IV;

W^2 представляет собой O;

W^3 выбран из группы, состоящей из O или N(R^{N3});

R^{B1} выбран из группы, состоящей из H, F, OH. CN, C_{1-2}алкокси или C_{1-3}алкила; где C_{1-3}алкил и C_{1-2}алкокси необязательно замещены группой, выбранной из OH, C_{1-2}алкокси, CN, или одним или более атомами фтора;

R^{A1} выбран, независимо для каждого случая, из группы, состоящей из водорода, гидроксила, циано, галогена, C_{1-4}алкила или C_{1-3}алкокси; где C_{1-4}алкил или C_{1-3}алкокси необязательно замещен одним или более атомами фтора;

n равен 0, 1 или 2;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из водорода, R^1R^JN-, гетероциклила, гетероциклилокси и гетероциклил-(NR^a)-; где указанный гетероциклил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^g, и где если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот азот может быть необязательно замещено одной или более группами R^h; или

R^{A2} выбран из группы, состоящей из: C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенилокси, C_{3-6}алкинилокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-. C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкил-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкил-; где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенилокси, C_{3-6}алкинилокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкил-SO_2-$N(R^a)$, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)C_{1-6}$алкил-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкил может быть необязательно замещен R^p, фенилом, фенокси, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарил-(NR^a)-, гетероциклилом, гетероциклилокси или гетероциклил-$N(R^a)$-; и где указанный гетероарил или фенил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^f; и где указанный гетероциклил может быть необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из R^g; и где если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот атом азота может быть необязательно замещено одной или более группами R^h;

R^{D5} и R^{D6}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксила, циано, C_{1-4}алкила или C_{1-2}алкокси; где C_{1-2}алкил и C_{1-2}алкокси могут быть необязательно замещены заместителем или заместителями, выбранными из группы, состоящей из: одного или более атомов фтора, циано, гидроксила или $N(R^aR^b)$;

R^a и R^b независимо выбраны, для каждого случая, из группы, состоящей из водорода и C_{1-3}алкила; где C_{1-3}алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из фтора, циано, оксо и гидроксила;

или R^a и R^b, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N; где указанное 4-6-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, оксо или гидроксила;

R^f независимо выбран, для каждого случая, из группы, состоящей из R^p, водорода, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила. C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$- и C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-; где C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^g независимо выбран, для каждого случая, из группы, состоящей из R^p, водорода, оксо, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$- и C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-; где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^h независимо выбран, для каждого случая, из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкил-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-, R^1R^JN-карбонил- и R^1R^JN-SO_2-; где C_{1-6}алкил, C_{3-6}алкенил, C_{3-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил и C_{1-6}алкил-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбонил- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^1 и R^J независимо выбраны для каждого случая из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила, C_{3-6}циклоалкила, гетероциклила и гетероциклилкарбонила; причем C_{1-4}алкил и C_{3-6}циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из фтора, гидроксила, циано, R^aR^bN-, R^aR^bN-карбонил- и C_{1-2}алкокси, и где гетероциклил и гетероциклилкарбонил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, галоC_{1-6}алкила, гидроксилC_{1-6}алкила, R^aR^bN-C_{1-6}алкила- и C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкиловой группы; и где если указанный гетероциклил или гетероциклилкарбонил содержит фрагмент -NH, то указанный атом азота может быть необязательно замещен одной или более группами C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкил-$S(O)_2$- и C_{1-6}алкилкарбонила: или R^1 и R^J, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N; причем указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено у атома углерода одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксила, оксо, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO_2-и R^aR^bN-карбонил-; где указанный C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси может быть необязательно замещен фтором, гидроксилом или циано; и где указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено у атома азота одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6}алкила и R^aR^bN-карбонил-; и где указанный C_{1-6}алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксила, циано;

R^p независимо выбран, для каждого случая, из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, C_{1-6}алкокси, R^1R^JN-, R^1R^JN-карбонил-, R^1R^JN-SO_2 и R^1R^JN-карбонил-$N(R^a)$-;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 4-10-членную

кольцевую структуру, включая мостиковые или конденсированные кольца, структуры которых содержат от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера, и где это возможно, связанную с соседним радикалом через атом углерода или азота;

где гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую 5-6-членную кольцевую систему, содержащую от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера и, где это возможно, связанную с соседним радикалом через атом углерода или азота;

и его фармацевтически приемлемые соли или стереоизомеры.

В некоторых вариантах реализации R^{A1} трициклического соединения формулы IV может быть водородом или фтором.

В других вариантах реализации R^{A2} трициклического соединения формулы IV может быть выбран из группы, состоящей из водорода, R^1R^JN, гетероциклила, C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси; причем указанный гетероциклил может быть необязательно замещен одной или более группами R^g; и где если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот атом азота может быть необязательно замещен одной или более группами R^h; и где указанный C_{1-6}алкил, C_{3-6}алкенил, C_{3-6}циклоалкил и C_{1-6}алкокси может быть необязательно замещен одной или более группами R^p.

В настоящем документе представлены также соединения, которые могут быть выбраны из группы, состоящей из цис-(3aRS,9bRS)-7-(бензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-диэтиламинопропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-{пирролидин-1-ил}пропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aR,9bR)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aS,9bS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; 7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоновой кислоты формиатной соли; 7-(бензолсульфониламино))-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоновой кислоты формиатной соли; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((E)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-(3-диэтиламинопропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1-дифтор-1,1 a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1'1,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониларлино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(5-диметиламинопентиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-

тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)-этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензол-сульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-ил)пропил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобутил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[N-(4-диметиламинобутил)-N-метил-амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фтор-бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилазетидин-3-ил)-4-фторбензолсульфониламино]4,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил-аминометил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутириламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропилкарбамоил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-2-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-N,N,-диэтиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[(1-этилазетидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-диэтиламино-проп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензолсуль-фониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопрола[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[(R)-1-этилпирролидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)ами-

но]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты, (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-азабицикло-[2.2.2]окт-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-иламино)этил]-4-фтор-бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-этилпирролидин-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламино-2-метилпроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)этиламино]-бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-илоксиметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илоксимегил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-(1-этилпиперидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-2-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; и их фармацевтически приемлемых солей, стереоизомеров, сложных эфиров и пролекарств.

Способы получения соединений, описанных в настоящем документе, представлены ниже со ссылкой на схемы 1-3. В реакциях, описанных ниже, может быть необходима защита химически активных функциональных групп (таких как гидроксил, амино, тио или карбоксильные группы) во избежание их нежелательного участия в указанных реакциях. Внедрение таких групп и способы, необходимые для их внедрения и удаления, известны специалистам в данной области (см., например, Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. 2-е издание (1999)). Стадия снятия защиты может быть конечной стадией синтеза, так что снятие защитных групп дает соединения формулы I, описанные в настоящем документе, или представленные, например, общей формулой I, ниже. Исходные материалы, используемые в следующих схемах, могут быть приобретены или получены по способам, описанным в химической литературе, или их адаптацией, с использованием способов, известных специалистам в данной области. Порядок выполнения стадий может варьироваться в зависимости от внедряемых групп и используемых реагентов, но он понятен специалистам в данной области. Общая синтетическая стратегия, используемая для получения трициклических соединений Общей формулы I, изображена на схеме 1. Трициклическая система может быть собрана различными путями, исхода из соответствующим образом замещенного и защищенного фенилового кольца 1A. Группа G' представляет собой надлежащим образом защищенную карбоновую кислоту, такую как метил- или трет-бутилкарбоксилат, или представляет собой функциональную группу, которая может быть легко превращена в карбоновую кислоту, такую как нитрил или альдегид. Группа G представляет собой сульфонамидную группу или функциональную группу, которая затем может быть превращена в сульфонамидную группу, такую как соответствующим образом защищенный анилин. Кольцо B' может быть напрямую присоединено к замещенному фениловому кольцу с образованием промежуточного соединения 1B, а затем может быть образовано кольцо D' путем внутримолекулярной реакции с образованием промежуточного соединения 1E. Альтернативно, кольцо B' может быть присоединено к замещенному фениловому кольцу 1A через линкер, X', с образованием промежуточного соединения 1C, а затем может быть образовано кольцо D' путем внутримолекулярной реакции с образованием промежуточного соединения 1E. Альтернативно, кольцо D' может быть создано на замещенном фениловом кольце с образованием промежуточного соединения 1D, а затем соединено с кольцом B' с образованием промежуточного соединения 1E. Для обеспечения заданных насыщенных или частично ненасыщенных кольцевых систем могут быть необходимы модификации колец B' и D', и они могут быть выполнены до образования трициклического ядра или после него. Например, если кольцо B' представляет собой дигидро- или тетрагидрофуран, оно может быть получено из соответствующего фуранового соединения гидрированием в присутствии металлического катализатора (например, палладия или гидроксида палладия на твердой подложке, такой как углерод) в растворителе (таком как этилацетат, этанол или диоксан), необязательно в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота). Гидрирование может быть осуществлено на любой стадии в ходе синтеза соединений, как до, так и после образования трициклического ядра. Соединения формулы I могут быть получены из промежуточного соединения 1E удалением всех защитных групп. Альтернативно, для 1E могут быть выполнены дополнительные модификации, такие как модификации у G, до удаления всех защитных групп, с образованием соединений общей формулы I. Конкретные стадии синтетического процесса более подробно описаны ниже.

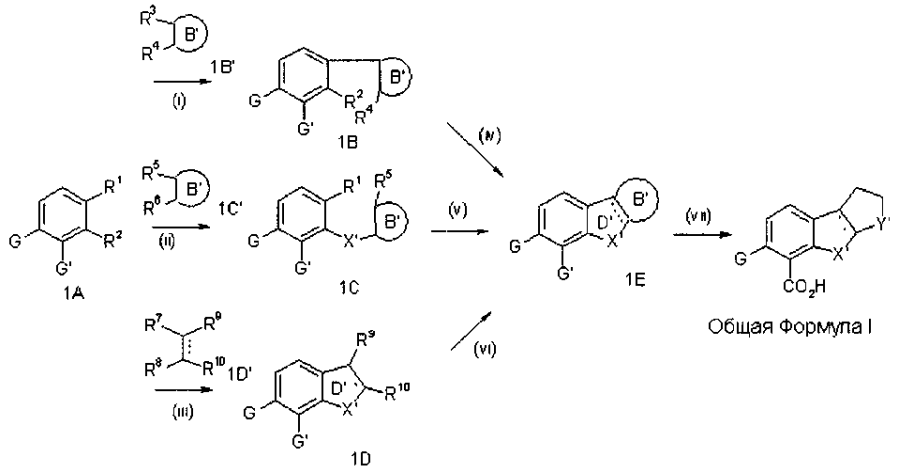


схема 1

На схеме 1, стадия (i), соединения структуры 1A могут быть связаны в диапазоне условий в соединения структуры 1B', где B' представляет собой соответствующе кольцо для получения соединений типа 1B. Для внедрения кольца B' может потребоваться ряд стадий и получение ряда промежуточных соединений. Также могут потребоваться защитные группы. Если R^1 представляет собой соответствующую группу (такую как галогенид или трифлат), то 1B' может быть преобразовано в 1B образованием углерод-углеродной связи. Углерод-углеродная связь может быть образована взаимодействием соединений структуры 1B', где R^3 представляет собой группу борана, бороната или бороновой кислоты (такую как 2-формилфуран-3-боронат), в присутствии палладиевого катализатора (такого как хлорид палладия dppf или трис-(дибензилиденацетон)дипалладий), в присутствии основания (такого как карбонат цезия) и соответствующего реагента (такого как фосфин, например, три-трет-бутилфосфония тетрафторборат или трифенилфосфин) в соответствующем растворителе (таком как диоксан, вода или тетрагидрофуран, или их смеси) и при соответствующих условиях (таких как нагревание, например, нагревание при 80-120°C в течение 1-2 ч или микроволновое излучение при 120-160°C в течение от 10 мин до 1 ч), для получения 1B. Специалистам в данной области известно большое многообразие соответствующих реагентов и условий для связывания органоборонагов, боронатов и бороновых кислот до соединений, таких как 1A. [Например, смотри Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Suzuki, Modern Arene Chemistry 2002, 53-106]. Альтернативно, углерод-углеродная связь на схеме 1, стадия (i) может быть образована связыванием соединений структуры 1B', в которых B' представляет собой соответствующее кольцо, и где R^3 представляет собой триапкилстаннан (такой как три-N-бутилстаннан) с соединениями структуры 1A, где R представляет собой соответствующую группу (такую как галогенид или трифлат) в присутствии палладиевого катализатора (такого как палладия хлорид dppf), в соответствующем растворителе (таком как диметоксиэтан или тетрагидрофуран) и при соответствующих условиях (таких как нагревание при 80-120°C в течение 1-2 ч или микроволновым излучением при 120-160°C в течение от 10 мин до 1 ч), для получения 1B. Специалистам в данной области известно большое многообразие соответствующих реагентов и условий для связывания станнанов до арилгалогенидов, таких как 1 A. [Например, смотри Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 5^e издание, Wiley: Нью-Йорк, 2001, сс. 931-932; De Souza, Current Organic Synthesis 2006, 3(3), 313-326].

Альтернативно, соединения структуры 1A, где R^1 представляет собой соответствующую группу (такую как галогенид или трифлат), могут быть обработаны, например, диборонатом (таким как биспинаколатодибор) в присутствии палладиевого катализатора (такого как хлорид палладия dppf) и основания (такого как ацетат калия или диизопропиламин) в соответствующем растворителе (таком как смесь диоксана и воды) и при соответствующих условиях (таких как нагревание, например, при 80-120°C в течение 1-2 ч или микроволновым излучением при 120-160°C в течение от 10 мин до 1 ч), для получения соединения структуры 1A, где R^1 представляет собой боронат. Специалистам в данной области известно большое многообразие соответствующих реагентов и условий для превращения арилгалогенида (или арилтрифлата) в арилборонат (или арилборан) [например, смотри Marshall Chemtracts 2000, 13(4), 219-222]. Арилборонат (или арилборан), образованный таким образом, может быть затем обработан соединениями структуры 1B' (где R^3 представляет собой галоген или трифлат) в присутствии соответствующих реагентов, таких как фосфин (например, три-трет-бутилфосфония тетрафторборат), основания (такого как карбонат цезия) и катализатора (такого как трис-(дибензилиденацетон)дипалладий) в соответствующем растворителе (таком как смесь воды и диоксана) при соответствующих условиях (таких как нагревание при 80-120°C в течение 1-2 ч или микроволновым излучением при 120-160°C в течение от 10 мин до 1 ч), для получения соединений структуры 1B.

На схеме 1, стадия (iv), группы R^2 и R^4 соединения 1B могут быть связаны вместе для получения группы X', которая образует D'-кольцо. R^2 или R^4 на стадии (i) могут быть замаскированы защитными

группами, а перед образованием группы X' может потребоваться снятие защиты. Альтернативно, может быть необходима химическая модификация R^2 или R^4 перед образованием группы X'. Например, если R^2 или R^4 представляет собой нитрогруппу, то эта группа может быть восстановлена, например, с использованием водорода в присутствии соответствующего катализатора (такого как палладий на твердой подложке, такой как углерод); или обработкой неорганическим восстановителем (таким как хлорид олова (II) в ДМФ), с образованием аминогруппы. Например, если R^2 или R^4 представляет собой гидроксиалкиловую группу, то эта группа может быть обработана окислителем (таким как реагент Джонса или диоксид марганца) с образованием альдегида; или другим окислителем (таким как пермагнагант калия) с образованием карбоновой кислоты. Например, если R^2 или R^4 представляет собой альдегид, то эта группа может быть обработана окислителем (таким как перманганат калия) с образованием карбоновой кислоты, или восстановителем (таким как боргидрид натрия) с образованием спирта. Например, если R^2 или R представляет собой кетон, то эта группа может быть обработана восстановителем (таким как боргидрид натрия) с образованием вторичного спирта. Например, если R^2 или R^4 представляет собой карбоновую кислоту или сложный эфир, то эта группа может быть обработана восстановителем (таким как алюмогидрид лития) с образованием спирта. Например, если R^2 или R^4 представляет собой алкеновую группу, то эта группа может быть обработана бораном (таким как 9-боробициклононан) и преобразована в первичный или вторичный спирт.

Образование линкера X' может быть выполнено рядом способов, известных специалистам в данной области. Например, если одна из двух групп R и R представляет собой гидроксил, а другая представляет собой замещенный алкиловый спирт, то 1B может быть обработано дегидратирующим агентом (таким как диизопропилазодикарбоксилат) в присутствии фосфина (такого как трифенилфосфин) для получения 1E, где X' представляет собой простой эфир. Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^4 представляет собой гидроксил, а другая группа представляет собой алкиловую группу, замещенную уходящей группой (такой как галоген, тозилат или трифлат), то 1B может быть обработано основанием (таким как диизопропилэтиламин, карбонат калия или гидрид натрия) с образованием 1E, где X' представляет собой простой эфир. Альтернативно, если одна из групп R^2 или R^4 представляет собой карбоновую кислоту, а другая группа представляет собой апкилгалогенид или сульфонат, то 1B может быть обработано основанием, таким как диизопропилэтиламин, карбонат калия или гидрид натрия, с образованием 1E, где X' представляет собой сложный эфир. Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^4 представляет собой гидроксил или замещенный алкиловый спирт, а другая группа представляет собой карбоновую кислоту или сложный эфир карбоновой кислоты, то 1B может быть обработано кислотой (такой как хлороводородная кислота) или дегидратирующим агентом (таким как дициклогексилкарбодиимид или уксусный ангидрид) для получения 1E, где X" представляет собой сложный эфир.

Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^4 у 1B представляет собой гидроксил или замещенный алкиловый спирт, а другая группа представляет собой карбоновую кислоту, то указанная карбоновая кислота может быть сначала преобразована в смешанный ангидрид (например, обработкой 2,4,6-трихлорбензоилхлоридом) или в активированный сложный эфир (например, обработкой HATU в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин или пиридин), а полученный смешанный ангидрид или активированный сложный эфир может быть затем обработан основанием (таким как диизопропилэтиламин, пиридин или карбонат калия) с образованием 1E, где X' представляет собой сложный эфир.

Альтернативно, если одна из групп R^2 или R^4у 1B представляет собой амин или замещенный алкиламин, а другая группа представляет собой карбоновую кислоту, то карбоновая кислота может быть преобразована в активированный сложный эфир (например, обработкой HATU и основанием, таким как диизопропилэтиламин или пиридин, или TBTU в присутствии N-метилморфолина), а полученный активированный сложный эфир может быть затем обработан основанием для получения 1E, где X' представляет собой амид.

Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^4у 1B представляет собой амин или замещенный алкиламин, а другая группа представляет собой карбоновую кислоту, то 1B может быть затем обработано дегидратирующим агентом (таким как диизопропилкарбодиимид) с образованием 1E, где X' представляет собой амид. Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^4 представляет собой амин или замещенный алкиламин, а другая группа представляет собой алкиловую группу, замещенную уходящей группой (такой как галоген, тозилат или трифлат), то 1B может быть обработано основанием (таким как диизопропилэтиламин, пиридин или карбонат калия) с образованием 1E, где X' представляет собой замещенный амин. Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^4 представляет собой альдегид, а другая группа представляет собой фосфоран (такой как алкилтрифенилфосфоран) или алкилфосфонат (такой как диэтиловый эфир алкилфосфоновой кислоты), то 1B может быть обработано основанием (таким как диизопропилэтиламин, карбонат калия или гексметилдисилазид натрия) с образованием 1E, где X' представляет собой алкен, который может быть или может не быть дополнительно замещен.

Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^4 представляет собой амин, а другая группа представляет собой альдегид, то 1B может быть обработано кислотой (такой как п-толуолсульфоновая кислота) или кислотой Льюиса (такой как тетрахлорид олова) для получения 1E, где X' представляет собой -CR=N- или -N=CR-. На схеме 1, стадия (ii), соединения структуры 1A могут взаимодействовать с 1C' с

образованием линкера X' и давать соединения структуры 1C. Для образования линкера X' в соединениях структуры 1C может потребоваться ряд стадий и получение ряда промежуточных соединений, а также может потребоваться использование защитных групп.

Например, если одна из двух групп R^2 или R^6 представляет собой гидроксильную группу, а другая группа представляет собой замещенный алкиловый спирт, то 1A и 1C могут быть обработаны дегидратирующим агентом (таким как диизопропилазодикарбоксилат) в присутствии фосфина (такого как трифенилфосфин), для получения 1C, где X' представляет собой простой эфир. Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^4 представляет собой гидроксил, а другая группа представляет собой алкиловую группу, замещенную уходящей группой (такой как галоген или мезилат), то 1A и 1C могут быть обработаны основанием (таким как диизопропилэтиламин, карбонат калия или гидрид натрия) с образованием 1C, где X' представляет собой простой эфир. Альтернативно, на схеме 1, стадия (ii), если одна из двух групп R^2 или R^6 представляет собой гидроксил или алкиловый спирт, а другая группа представляет собой карбоновую кислоту, то указанная карбоновая кислота может быть преобразована в ацилгалогенид (например, обработкой тионилхлоридом или оксалилхлоридом) или в смешанный ангидрид (например, обработкой 2,4,6-трихлорбензоилхлоридом в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин), или в активированный сложный эфир (например, обработкой HATU в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин или пиридин, или обработкой диизопропилкарбодиимидом в присутствии HOBT), затем 1A и 1C могут быть связаны с образованием 1C, где X' представляет собой сложный эфир.

Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^6 представляет собой амин или алкиламин, а другая группа представляет собой карбоновую кислоту, то указанная карбоновая кислота может быть преобразована в ацилгалогенид (например, обработкой тионилхлоридом или оксалилхлоридом) или в смешанный ангидрид (например, обработкой 2,4,6-трихлорбензоилхлоридом в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин), или в активированный сложный эфир (например, обработкой HATU в присутствии диизопропилэтиламина или пиридина, или обработкой диизопропилкарбодиимидом в присутствии HOBT), затем 1A и 1C могут быть связаны с образованием 1C, где X' представляет собой амид.

Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^6 представляет собой амин или замещенный алкиламин, а другая группа представляет собой алкиловую группу, замещенную уходящей группой (такой как галоген или трифлат), то 1A и 1C могут быть обработаны основанием (таким как диизопропилэтиламин, пиридин или карбонат калия) с образованием 1C, где X' представляет собой замещенный амин.

Альтернативно, если одна из двух групп R^2 или R^6 представляет собой альдегид, а другая группа представляет собой фосфоран (такой как алкилтрифенилфосфоран) или алкилфосфонат (такой как диэтиловый эфир алкилфосфоновой кислоты), то 1A и 1C могут быть обработаны основанием (таким как диизопропилэтиламин или карбонат калия, или гексметилдисилазид натрия) с образованием 1C, где X' представляет собой алкен, который может быть или может не быть дополнительно замещен.

На схеме 1, стадия (v), соединения структуры 1E могут быть получены из соединений структуры 1C взаимодействием групп R^1 и R^5 в диапазоне условий для образования углерод-углеродной связи. Если одна из групп R^1 или R^5 представляет собой соответствующую группу (такую как галогенид или трифлат), а другая группа представляет собой боран, боронат или бороновую кислоту, то, в присутствии палладиевого катализатора (такого как хлорид палладия dppf) и в присутствии основания (такого как карбонат цезия), в соответствующем растворителе (таком как диоксан, вода или тетрагидрофуран, или их смеси) и при соответствующих условиях (таких как нагревание, например, нагревание при 80-120°C в течение 1-2 ч или микроволновое излучение при 120-160°C в течение от 10 мин до 1 ч), 1C может быть преобразовано в 1E. Специалистам в данной области известно большое многообразие соответствующих реагентов и условий для связывания органоборонатов, боронатов и бороновых кислот для получения соединений типа 1E.

Альтернативно, если одна из групп R^1 или R^5 представляет собой соответствующую группу (такую как галогенид или трифлат), а другая группа представляет собой триалкилстаннан, то углерод-углеродная связь может быть образована в присутствии палладиевого катализатора (такого как хлорид палладия dppf), в соответствующем растворителе (таком как диметоксиэтан или тетрагидрофуран) и при соответствующих условиях (таких как нагревание при 80-120°C в течение 1-2 ч или микроволновое излучение при 120-160°C в течение от 10 мин до 1 ч) для получения 1E. Специалистам в данной области известно большое многообразие соответствующих реагентов и условий для связывания арил- или гетероарилстаннанов в арил- или гетероарилгалогениды.

На схеме 1, стадия (iii) соединения структуры 1A могут взаимодействовать в диапазоне условий с промежуточными соединениями типа 1D' для получения соединений структуры 1D. где D' представляет собой шести- или семи-членное конденсированное гетероциклическое кольцо, а R^9 и R^{10} представляют собой соответствующие функциональные группы, которые могут быть использованы для получения B'-кольца. Группы R^1 и R^7 могут взаимодействовать между собой с образованием углерод-углеродной связи, а группы R^2 и R^8 могут взаимодействовать между собой с образованием группы X'. Способы образования бициклических соединений структуры 1D из замещенных фениловых колец структуры 1A хорошо известны специалистам в данной области (см. Comprehensive Heterocyclic Chemistry Ed.: Katritzky, Rams-

den, Scriven, and Taylor, Elsevier, 2008).

Например, соединение структуры 1A, где R^2 представляет собой гидроксильную группу, а R^1 представляет собой водород, может быть обработано соответствующим образом защищенной и замещенной 3-галопропановой кислотой или сложным эфиром в соответствующем растворителе (таком как тетрагидрофуран или диметилформамид) и в присутствии основания (такого как карбонат натрия или диизопропилэтиламин) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, для получения соединения типа 1A, где R^2 представляет собой замещенную оксипропановую кислоту или сложный эфир. Это промежуточное соединение может быть обработано соответствующим реагентом (таким как сильная кислота, например, трифлатная кислота) с образованием 1D, где R^9 представляет собой оксо, R^{10} представляет собой водород, и X' представляет собой $-OCH_2-$. Альтернативно, соединение структуры 1A, где R^2 представляет собой гидроксил, и R^1 представляет собой водород, может быть обработано пропаргилгалогенидом или тозилатом в присутствии основания (такого как карбонат калия или карбонат цезия) в растворителе (таком как ацетон) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, с образованием соединения типа 1A, в котором R^2 представляет собой пропаргилоксильную группу. Это промежуточное соединение может быть нагрето до ~200°C или обработано соответствующим катализатором (таким как золотой катализатор, например, трифенилфосфин-золота трифламид) в соответствующем растворителе (таком как толуол) при температуре от 80°C до температуры дефлегмации растворителя, для получения соединения структуры 1D, где X' представляет собой $-OCH_2-$, R^9 и R^{10} представляют собой H, и связь между ними представляет собой двойную связь (то есть хромен). Дальнейшая модификация промежуточных соединений структуры 1D, имеющих двойную связь между атомами углерода, к которым присоединены R^9 и R^{10} (таких как хромен), может быть достигнута, например, обработкой гидроборирующим агентом (таким как комплекс боран-ТГФ) с последующим окислением, например, пероксидом водорода с образованием смеси соединений структуры 1D, где X' представляет собой OCH_2, R^9 представляет собой H, а R^{10} представляет собой гидроксильную группу, и где X' представляет собой $-OCH_2-$, R^9 представляет собой гидроксил, а R^{10} представляет собой H, которые могут быть разделены хроматографией. Может быть выполнена дальнейшая модификация промежуточного соединения структуры 1D, в котором один из R^9 и R^{10} представляет собой H, а другой представляет собой гидроксил. Например, это промежуточное соединение может быть окислено обработкой окислителем (таким как периодинан Десс-Мартина) с образованием соединения структуры 1D, в котором один из R^9 и R^{10} представляет собой H, а другой представляет собой оксо.

Альтернативно, соединение структуры 1A, в котором R^1 представляет собой соответствующую группу (такую как галоген, например, бром или йод, или трифлат), и R^2 представляет собой защищенный амин (такой как ацетамид или трифторацетамид), может быть связано с концевым алкином в присутствии палладиевого катализатора (такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)), необязательно в присутствии дополнительного медного катализатора (такого как йодид меди (I)) в присутствии основания или соли (такой как триэтиламин или ацетат калия), в растворителе (таком как тетрагидрофуран или диметилформамид) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, или излучением в микроволновом реакторе при температуре от 100°C до 160°C, для получения соединения структуры 1A, в котором R^1 представляет собой замещенный алкин, а R^2 представляет собой защищенный амин (такой как ацетамид или трифторацетамид). Альтернативно, соединение структуры 1A, в котором R^1 представляет собой соответствующую группу (такую как галоген, например, бром или йод, или трифлат), а R^2 представляет собой защищенный амин (такой как ацетамид или трифторацетамид), может быть связано с ацетиленовым станнаном в присутствии палладиевого катализатора (такого как хлорид палладия dppf) в соответствующем растворителе (таком как диоксан, диметоксиэтан или тетрагидрофуран) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, или альтернативно излучением в микроволновом реакторе при температуре от 100°C до 160°C, с образованием соединения структуры 1A, в котором R^1 представляет собой алкин, а R^2 представляет собой защищенный амин (такой как ацетамид или трифторацетамид). На схеме 1, стадия (iii), соединение структуры 1A, в котором R^1 представляет собой соответствующим образом замещенный алкин, а R^2 представляет собой защищенный амин (такой как ацетамид или трифторацетамид), может быть обработано основанием (таким как карбонат калия или метоксид натрия) в соответствующем растворителе (таком как ацетон, ДМФ или метанол) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, для получения соединения структуры 1D, в котором X' представляет собой NH. Альтернативно, соединение структуры 1A, в котором R^1 представляет собой соответствующим образом замещенный алкин, а R^2 представляет собой защищенный амин (такой как ацетамид или трифторацетамид), может быть обработано палладиевым катализатором (таким как бис-(трифенилфосфин)палладия хлорид) в присутствии основания (такого как триэтиламин) и соответствующего катализатора (такого как йодид меди (I)), в растворителе (таком как диметилформамид) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, с образованием соединения структуры 1D, в котором X' представляет собой NH. Общая синтетическая стратегия для получения 1D показана на схеме 2.

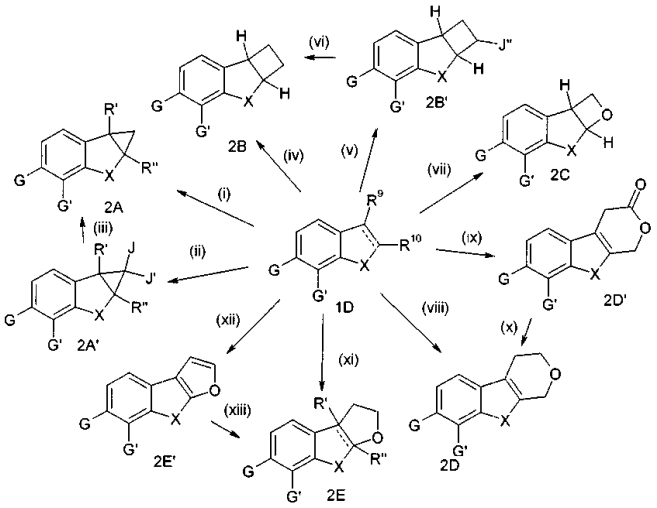


схема 2

На схеме 2, соединения структуры 1D могут быть преобразованы в различные соединения структуры 1E, с использованием реакций, известных специалистам в данной области. В некоторых случаях могут потребоваться модификации групп R и R в 1D для обеспечения возможности создания заданных кольцевых систем. Специалистам в данной области понятно, что перед реакцией может потребоваться защита различных функциональных групп. Конкретные стадии этих синтетических способов более подробно описаны ниже.

На схеме 2, стадия (i), 1D, в котором оба R^4 и R^{10} представляют собой H, а связь между атомами углерода представляет собой двойную связь, может быть обработано диэтилцинком и дийодметаном, необязательно в присутствии дополнительных реагентов (таких как трифторуксусная кислота или йодид цинка) в растворителе (таком как 1,2-дихлорэтан) при температуре от -78°C до комнатной температуры, для получения соединений структуры 2A, в которых кольцо B' представляет собой циклопропиловое кольцо. Альтернативно, соединения структуры 1D, в которых оба R^9 и R^{10} представляют собой H, а связь между атомами углерода представляет собой двойную связь, могут быть обработаны триметилсульфоксония йодидом или триметилсульфония йодидом в присутствии основания (такого как гидрид натрия) в растворителе (таком как диметилсульфоксид) при температуре от комнатной температуры до 100°C. Альтернативно, соединения структуры 1D, в которых оба R^9 и R^{10} представляют собой H, а связь между атомами углерода представляет собой двойную связь, могут быть обработаны диазометаном в присутствии катализатора (такого как ацетат палладия) в растворителе, таком как диэтиловый эфир, при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Альтернативно, соединения структуры 2A могут быть получены двухстадийным способом. Например, на схеме 2, стадия (ii), 1D, в котором оба R^9 и R^{10} представляют собой H, а связь между атомами углерода представляет собой двойную связь, может быть обработано триметилсилил диазометаном в присутствии катализатора (такого как ацетат палладия) в растворителе (таком как диэтиловый эфир) при температуре от 0°C до комнатной температуры, с образованием промежуточного соединения 2A', в котором J представляет собой H, а J' представляет собой триметилсилиловую группу. На схеме 2, стадия (iii), промежуточные соединения 2A', в котором J представляет собой H, а J' представляет собой триметилсилиловую группу, могут быть преобразованы в соединения структуры 2A обработкой источником фторида (например, тетрабутиламмония фторидом) в растворителе (таком как тетрагидрофуран) при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Альтернативно, на схеме 2, стадия (ii), 1D, в котором оба R^9 и R^{10} представляют собой H, а связь между атомами углерода представляет собой двойную связь, может быть обработано галоформом (таким как хлороформ или бромоформ) в присутствии основания, такого как гидроксид натрия или трет-бутоксид калия, в присутствии катализатора (такого как триэтилбензиламмония хлорид или тетрабутиламмония бромид) в смеси воды и галогенированного растворителя (такого как дихлорметан или дихлорэтан), или альтернативно в избытке галоформа при температуре от комнатной температуры до 80°C, для получения промежуточного соединения 2A', в котором оба J и J' представляют собой хлор или бром. На схеме 2, стадия (iii), промежуточные соединения 2A', в которых оба J и J' представляют собой хлор или бром, могут быть превращены в соединения структуры 2A обработкой основанием (таким как метоксид натрия или трет-бутоксид натрия) в растворителе (таком как тетрагидрофуран) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя. Альтернативно, промежуточные соединения 2A', в которых оба J и J' представляют собой хлор или бром, могут быть преобразованы в соединения структуры 2A восстановлением; например, обработкой алюмогидридом лития в растворителе (таком как тетрагидрофуран) при температуре от 0°C до температуры дефлегмации растворителя, или альтернативно, например, гидрогенированием с использованием катализатора (такого как палладий на углероде) в

растворителе (таком как метанол или этанол), необязательно в присутствии основания (такого как триэтиламин). Альтернативно, промежуточные соединения 2A', в которых оба J и J' представляют собой хлор или бром, могут быть преобразованы в соединения структуры 2A в радикальных условиях; например, обработкой гидридом олова (таким как гидрид трибутилолова), необязательно в присутствии радикального инициатора (такого как азо-бис-изобутиронитрил) в растворителе (таком как толуол) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя. На схеме 2, стадия (iv), 1D, в котором X' содержит карбонил (например, где X' представляет собой -O-C(O)-), и оба R^9 и R^{10} представляют собой H, а связь между атомами углерода представляет собой двойную связь, может быть превращено в соответствующие соединения 2B обработкой этиленом в растворителе (таком как дихлорметан) при фотохимических условиях.

Альтернативно, соединения структуры 2B могут быть получены многостадийным способом. Например, на схеме 2, стадия (v), 1D, в котором оба R^9 и R^{10} представляют собой H, а связь между атомами углерода представляет собой двойную связь, может быть обработано акрилатом (таким как этилакрилат) в растворителе (таком как цетонитрил) при фотохимических условиях, для получения промежуточного соединения 2B', в котором J" представляет собой сложноэфирную группу (такую как этиловый сложный эфир). Этот сложный эфир может быть гидролизован, например, обработкой гидроксидом натрия или гидроксидом лития в растворителе, таком как водный этанол или водный диоксан, при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, с образованием промежуточного соединения структуры 2B', в котором J" представляет собой карбоновую кислоту. На схеме 2, стадия (vi), кислота может быть удалена, например, нагреванием, например, в хинолине, необязательно в присутствии катализатора (такого как медь) приблизительно до 200°C. На схеме 2, стадия (vii), 1D, в котором R^{10} представляет собой гидроксил, а R^9 представляет собой группу CH_2OH, может быть обработано сульфонилхлоридом (таким как 4-толуолсульфонилхлорид или метансульфонилхлорид) в присутствии основания (такого как триэтиламин), необязательно в присутствии 4-диметиламинопиридина, в растворителе (таком как дихлорметан или толуол) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя. Продукт может быть обработан основанием (таким как триэтиламин, диизопропилэтиламин или гидрид натрия) в соответствующем растворителе (таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или ДМФ) для получения соединения структуры 2C. На схеме 2, стадия (viii), 1D, в котором R^9 представляет собой CH_2CH_2OH, и R^{10} представляет собой CH_2OH, может быть преобразовано в соединения 2D. Может потребоваться защита одной из гидроксильных групп, а другую обрабатывают сульфонилхлоридом (таким как 4-толуолсульфонилхлорид или метансульфонилхлорид) в присутствии основания (такого как триэтиламин), необязательно в присутствии 4-диметиламинопиридина, в растворителе (таком как дихлорметан или толуол) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя. После снятия защиты с оставшейся гидроксильной группы, это промежуточное соединение может быть обработано основанием (таким как триэтиламин, диизопропилэтиламин или гидрид натрия) в растворителе (таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или диметилформамид) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, с образованием соединения структуры 2D. Альтернативно, соединения структуры 2D могут быть получены 2-стадийным способом. Например, на схеме 2, стадия (ix), 1D, в котором R^9 представляет собой CH_2CO_2H, и R^{10} представляет собой CH_2OH, может быть преобразовано в соединения структуры 2D' Эта карбоновая кислота может быть превращена в хлорангидрид кислоты (обработкой, например, тионилхлоридом или оксалилхлоридом, необязательно в присутствии каталитического количества ДМФ в растворителе, таком как дихлорметан или толуол) или в смешанный ангидрид (например, обработкой 2,4,6-трихлорбензоилхлоридом в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин) или в активированный сложный эфир (например, обработкой HATU в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин или пиридин, или обработкой диизопропилкарбодиимидом в присутствии HOBT). Хлорангидрид кислоты, смешанный ангидрид или активированный сложный эфир может быть затем обработан основанием (таким как триэтиламин или пиридин), в растворителе (таком как дихлорметан или толуол) для получения соединения структуры 2D'. На схеме 2, стадия (x), соединения структуры 2D' могут быть превращены в соединения структуры 2D восстановлением, например, обработкой алюмогидридом лития, гидридом натрия-диизобутилалюминия или боран-диметилсульфидным комплексом, в соответствующем растворителе (таком как тетрагидрофуран) при температуре от -78°C до комнатной температуры. На схеме 2, стадия (xi), 2D, в котором R^9 представляет собой CH_2CH_2OH, а R^{10} представляет собой гидроксил, может быть обработано сульфонилхлоридом (таким как 4-толуолсульфонилхлорид или метансульфонилхлорид) в присутствии основания (такого как триэтиламин), необязательно в присутствии 4-диметиламинопиридина, в растворителе (таком как дихлорметан или толуол) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, с последующей обработкой основанием (таким как триэтиламин, диизопропилэтиламин или гидрид натрия) в соответствующем растворителе (таком как дихлорметан, тетрагидрофуран или ДМФ) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, для получения соединения структуры 2E.

Альтернативно, соединения структуры 2E могут быть получены 2-стадийным способом. На схеме 2,

стадия (xii), 1D, в котором R^9 представляет собой H, а R^{10} представляет собой оксо, может быть преобразовано в соединения структуры 2E' обработкой хлорацетальдегидом или бромацетальдегидом в присутствии водного основания (такого как бикарбонат натрия или гидроксид натрия в воде) при температуре от 0°C до комнатной температуры, с последующей обработкой кислотой (такой как концентрированная серная кислота) в смеси воды и органического растворителя (такого как этил ацетат).

На схеме 2, стадия (xiii), соединения структуры 2E могут быть получены из соединений структуры 2E' гидрогенированием в присутствии металлического катализатора (такого как палладий или гидроксид палладия на твердой подложке, такой как углерод), в растворителе (таком как эфир, например, тетрагидрофуран или диоксан, или спирт, такой как метанол или этанол), необязательно в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота). В зависимости от природы линкера X', связь между двумя кольцами может быть восстановлена или не восстановлена, с образованием тетрагидрофурана или дигидрофурана. Например, если X' представляет собой -N=C-, то кольцо B' в 2E представляет собой дигидрофуран, тогда как если X' представляет собой $-OCH_2-$, то кольцо B' представляет собой тетрагидрофуран.

На схеме 1, стадия (vii), соединения общей структуры 1E могут быть превращены в соединения Общей формулы I преобразованием группы G' в карбоновую кислоту. Если группа G' представляет собой сложный эфир карбоновой кислоты (такой как метиловый, трет-бутиловый или бензиловый сложный эфир), то могут быть использованы различные реагенты и условия для превращения 1E в соединение Общей формулы I. Например, если G' представляет собой метиловый, этиловый или бензиловый сложный эфир, он может быть превращен в карбоновую кислоту обработкой неорганическим основанием (таким как гидроксид лития или гидроксид натрия) в растворителе (таком как метанол, диоксан или вода, или их смеси), при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя, или альтернативно микроволновым излучением при 120-180°C в течение от 10 мин до 1 ч. Альтернативно, если G' представляет собой бензиловый сложный эфир, он может быть преобразован в карбоновую кислоту гидрогенированием в присутствии катализатора (такого как палладий на твердой подложке, такой как углерод) в растворителе (таком как диоксан или этилацетат). Альтернативно, если G' представляет собой трет-бутиловый эфир, он может быть превращен в карбоновую кислоту обработкой кислотой (такой как трифторметансульфоновая кислота или хлороводород) в растворителе (таком как дихлорметан или диоксан).

Альтернативно, если группа G' представляет собой нитрил, она может быть превращена в карбоновую кислоту обработкой водной кислотой (такой как неорганическая кислота, например, хлороводородная кислота) при соответствующих условиях (таких как нагревание, например, до дефлегмации); или обработкой водным основанием (таким как водный гидроксид, например, водный гидроксид натрия) при соответствующих условиях (таких как нагревание, например, до дефлегмации). Альтернативно, если группа G' представляет собой альдегид (CHO) или гидроксиметиловый фрагмент (CH_2OH), то она может быть превращена в карбоновую кислоту обработкой соответствующим окислителем (таким как перманганат калия или хромовая кислота).

Общая синтетическая стратегия для модификации группы G представлена на схеме 3. Группа G может быть внедрена и/или модифицирована до, во время или после сборки трициклической кольцевой системы. Конкретные стадии, используемые для сборки сульфонамида, более подробно описаны ниже.

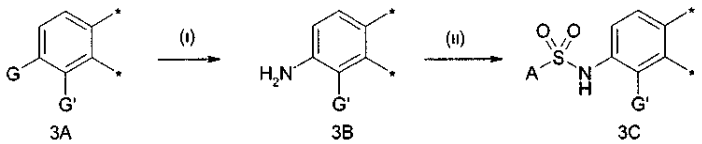


схема 3

На схеме 3, звездочки обозначают присутствие групп R^1 и R^2 (как показано на схеме 1) или присутствие колец D' и B', или промежуточных соединений для получения этих колец (как показано на схемах 1 и 2).

На схеме 3, стадия (i), соединения структуры 3A, в которых G представляет собой нитрогруппу, могут быть превращены в соединения 3B восстановлением, например, каталитическим гидрогенированием в присутствии металлического катализатора (такого как палладий на твердой подложке, такой как углерод) в растворителе (таком как эфир, например, тетрагидрофуран, или спирт, например, метанол или этанол). Альтернативно, соединения структуры 3A, в которых G представляет собой нитрогруппу, могут быть превращены в соединения структуры 3B химическим восстановлением. Например, восстановление может быть достигнуто с использованием металла или соли металла (такой как хлорид железа, цинка или олова (II)), в присутствии кислоты (такой как хлороводородная кислота или уксусная кислота).

На схеме 3, стадия (i), соединения структуры 3A, в которых G представляет собой защищенную аминогруппу, могут быть преобразованы в соединения структуры 3B удалением защитных групп. Защитные группы для аминогрупп хорошо известны специалистам в данной области, и также хорошо известны способы их снятия [например, смотри Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2e издание (1999)]. Например, соединения структуры 3A, в которых F представляет собой аминогруппу, за-

щищенную одной или двумя Boc-группами, могут быть превращены в соединения структуры 3B обработкой кислотой (такой как трифторуксусная кислота, муравьиная кислота или хлороводород) в растворителе (таком как дихлорметан или диоксан).

Альтернативно, на схеме 3, стадия (i), соединения структуры 3A, в которых G представляет собой пивалоил-защищенный анилин, могут быть превращены в соединения структуры 3B обработкой кислотой (такой как концентрированная серная кислота) в растворителе (таком как метанол) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя. На схеме 3, стадия (ii), соединения структуры 3B могут быть преобразованы в соединения структуры 3C обработкой соответствующим сульфонилхлоридом (таким как замещенный или незамещенный бензолсульфонилхлорид) или активированным сульфонатным эфиром (таким как пентафторфенилсульфонатный эфир) в присутствии соответствующего основания (такого как пиридин, диизопропилэтиламин или карбонат цезия) в соответствующем растворителе (таком как дихлорметан или диметилформамид) при температуре от комнатной температуры до температуры дефлегмации растворителя.

Для промежуточных соединения для получения соединений формулы 1 или, например, общей формулы 1, может потребоваться восстановление ароматической кольцевой системы с образованием насыщенной кольцевой системы, необходимой в соединениях формулы 1. Это гидрогенирование может быть выполнено гидрогенированием промежуточных соединений в присутствии металлического катализатора (например, палладия или гидроксида палладия на твердой подложке, такой как углерод) в растворителе (таком как этанол, этилацетат или диоксан), необязательно в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота). Восстановление ароматически колец может быть выполнено до образования трициклической кольцевой системы или после него, или на любой стадии во время синтеза, как понятно специалистам в данной области. Соединения любой из формулы I, формулы II или, например, общей формулы I, изображенных выше, или любые их промежуточные соединения, описанные на представленных выше схемах, могут быть дополнительно дериватизованы с использованием одного или более стандартных синтетических способов, известных специалистам в данной области. Такие способы могут включать реакции замещения, окисления или восстановления. Эти способы могут быть использованы также для получения или модификации соединений общей формулы I или любых предшествующих промежуточных соединений путем модификации, внедрения или удаления соответствующих функциональных групп. Конкретные подходы к замещению включают приемы алкилирования, арилирования, гетероарилирования, ацилирования, тиоацилирования, галогенирования, сульфонирования, нитрования, формилирования, гидролиза и сочетания. Эти приемы могут быть использованы для внедрения функциональной группы в исходную молекулу (такие как нитрование или сульфонилирование ароматических колец) или для связывания двух молекул друг с другом (например, для связывания амина с карбоновой кислотой для получения амида; или для получения углерод-углеродной связи между двумя гетероциклами). Например, спиртовые или фенольные группы могут быть превращены в группы простого эфира путем связывания фенола со спиртом в растворителе (таком как тетрагидрофуран) в присутствии фосфина (такого как трифенилфосфин) и дегидратирующего агента (такого как диэтил, диизопропил или диметил азодикарбоксилат). Альтернативно, группы простого эфира могут быть получены депротонированием спирта с использованием соответствующего основания (такого как гидрид натрия) с последующим добавлением алкилирующего агента (такого как алкилгалогенид или алкилсульфонат). В другом примере, первичный или вторичный амин может быть алкилирован при помощи методики восстановительного алкилирования. Например, амин может быть обработан альдегидом и боргидридом (таким как триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в растворителе (таком как галогенированный углеводород, например, дихлорметан, или спирт, например, этанол), и, если это необходимо, в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота).

В другом примере, гидроксигруппы (включая фенольные группы OH) могут быть преобразованы в уходящие группы, такие как атомы галогена или сульфонилоксигруппы (такие как алкилсульфонилокси, например, трифторметансульфонилокси, или арилсульфонипокси, например, п-толуолсульфонилокси), с использованием условий, известных специалистам в данной области. Например, алифатический спирт может взаимодействовать с тионилхлоридом в галогенированном углеводороде (таком как дихлорметан) с образованием соответствующего алкилхлорида. В этой реакции может быть использовано также основание (такое как триэтиламин).

В другом примере, сложноэфирные группы могут быть превращены в соответствующие карбоновые кислоты гидролизом, катализируемым кислотами или основаниями, в зависимости от природы сложноэфирной группы. Катализируемый кислотами гидролиз может быть достигнут обработкой органической или неорганической кислотой (такой как трифторуксусная кислота в водном растворителе, или неорганическая кислота, такая как хлороводородная кислота, в растворителе, таком как диоксан). Катализируемый основаниями гидролиз может быть достигнут обработкой гидроксидом щелочного металла (таким как гидроксид лития в водном спирте, например, метаноле). В другом примере, ароматические галогеновые заместители в соединениях могут быть подвержены обмену галогена-металла обработкой основанием (таким как литиевое основание, например, н-бутил или трет-бутиллитий), необязательно при низкой температуре (такой как -78°C), в растворителе (таком как тетрагидрофуран), а затем эта смесь

может быть погашена электрофилом для внедрения заданного заместителя. Так, например, может быть внедрена формильная группа с использованием диметилформамида в качестве электрофила. Ароматические галогеновые заместители также могут быть подвержены реакциям на палладиевом катализаторе для внедрения групп, таких как карбоновые кислоты, сложные эфиры, циано или аминозаместители. В другом примере, ариловое или гетероариловое кольцо, замещенное соответствующей уходящей группой (такой как галоген или сульфониловый эфир, например, трифлат), может подвергаться реакции сочетания, катализируемой палладием, с различными субстратами, с образованием углерод-углеродной связи. Например, может быть использована реакция Хека для связывания такой кольцевой системы с алкеном (который может быть или может не быть дополнительно замещен) обработкой органопалладиевым комплексом (таким как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0), ацетат палладия (II) или хлорид палладия (II)) в присутствии лиганда (такого как фосфин, например, трифенилфосфин), в присутствии основания (такого как карбонат калия или третичный амин, например, триэтиламин), в соответствующем растворителе (таком как тетрагидрофуран или ДМФ), при соответствующих условиях (таких как нагревание, например, до 50-120°С). В другом примере, может быть использована реакция Соногашира для связывания такой кольцевой системы с алкином (который может быть или может не быть дополнительно замещен) обработкой палладиевым комплексом (таким как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)) и галогенидной солью меди (I) (такой как йодид меди (I)), в присутствии основания (такого как карбонат калия или третичный амин, например, триэтиламин), в соответствующем растворителе (таком как тетрагидрофуран или диметилформамид), при соответствующих условиях (таких как нагревание, например, до 50-120°С). В другом примере, может быть использована реакция Стилле для связывания такой кольцевой системы с алкеном обработкой органооловянным соединением (таким как реагент алкилолова или алкенилолова, например, алкенилтрибутилстаннан) в присутствии палладиевого комплекса (такого как тетракис(трифенилфосфин)палладий (0)), в присутствии или в отсутствие соли (такой как галогенид меди (I)), в соответствующем растворителе (таком как диоксан или диметилформамид), в соответствующих условиях (таких как нагревание, например, до 50-120°С).

Конкретные подходы к окислению включают дегидрогенирование и ароматизацию, декарбоксилирование и добавление кислорода в определенные функциональные группы. Например, альдегидные группы могут быть получены окислением соответствующего спирта с использованием условий, хорошо известных специалистам в данной области. Например, спирт может быть обработан окислителем (таким как периодинан Десс-Мартина) в растворителе (таком как галогенированный углеводород, например, дихлорметан). Могут быть использованы альтернативные условия окисления, такие как обработка оксалилхлоридом и активирующим количеством диметилсульфоксида, и последующее погашение добавлением амина (такого как триэтиламин). Такая реакция может быть выполнена в соответствующем растворителе (таком как галогенированный углеводород, например, дихлорметан) и при соответствующих условиях (таких как охлаждение ниже комнатной температуры, например, до -78°С с последующим нагреванием до комнатной температуры). В другом примере, атомы серы могут быть окислены до соответствующего сульфоксида или сульфона при помощи окислителя (такого как пероксикислота, например, 3-хлорпероксибензойная кислота) в инертном растворителе (таком как галогенированный углеводород, например, дихлорметан) приблизительно при комнатной температуре. Конкретные подходы к восстановлению включают удаление атомов кислорода из определенных функциональных групп или насыщение (или частичное насыщение) ненасыщенных соединений, содержащих ароматические или гетероароматические кольца. Например, первичные спирты могут быть получены из соответствующего сложного эфира или альдегида путем восстановления с использованием гидрида металла (такого как алюмогидрид лития или боргидрид натрия, в растворителе, таком как метанол). Альтернативно, группы CH_2OH могут быть получены из соответствующей карбоновой кислоты восстановлением с использованием гидрида металла (такого как алюмогидрид лития, в растворителе, таком как тетрагидрофуран). В другом примере, нитрогруппа может быть восстановлена до амина каталитическим гидрогенированием в присутствии металлического катализатора (такого как палладий на твердой подложке, такой как углерод) в растворителе (таком как эфир, например, тетрагидрофуран, или спирт, такой как метанол), или химическим восстановлением с использованием металла (такого как цинк, олово или железо) в присутствии кислоты (такой как уксусная кислота или хлороводородная кислота). В следующем примере амин может быть получен восстановлением нитрила, например, каталитическим гидрогенированием в присутствии металлического катализатора (такого как палладий на твердой подложке, такой как углерод) или никеля Ренея в растворителе (таком как тетрагидрофуран) и при соответствующих условиях (таких как охлаждение ниже комнатной температуры, например, до -78°С, или нагревание, например, до дефлегмации). Соли соединений общий формулы I могут быть получены взаимодействием соединения общей формулы I с соответствующей кислотой или основанием в соответствующем растворителе или смеси растворителей (таких как эфир, например, диэтиловый эфир, или спирт, например, этанол, или водный растворитель), с использованием стандартных методик. Соли соединения общей формулы I могут быть изменены на другие соли обработкой с использованием стандартных методик ионообменной хроматографии.

Если необходимо получить конкретный энантиомер соединения общей формулы I, он может быть

получен из соответствующей смеси энантиомеров использованием любого пригодного стандартного приема для разделения энантиомеров. Например, диастереомерные производные (такие как соли) могут быть получены взаимодействием смеси энантиомеров соединения общей формулы I (такой как рацемат) и соответствующего хирального соединения (такого как хиральное основание). Затем диастереомеры могут быть разделены любым стандартным способом, таким как кристаллизация, и может быть выделен заданный энангиомер (как, например, обработкой кислотой, в случае если диастереомер представляет собой соль). Альтернативно, рацемическая смесь сложных эфиров может быть разделена кинетическим гидролизом с использованием различных биокатализаторов (например, смотри Patel Steroselective Biocatalysts, Marcel Decker; Нью-Йорк, 2000).

В другом способе разделения, рацемат соединений общей формулы I может быть разделен с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии. Альтернативно, определенный энантиомер может быть получен с использованием соответствующего хирального промежуточного соединения в одном из приемов, описанных выше. Для промежуточных соединений или конечных продуктов могут быть использованы также способы хроматографии, перекристаллизации и другие стандартные способы разделения, если необходимо получить конкретный геометрический изомер настоящего изобретения.

II. Способы

Ожирение или упоминание «избыточного веса» относится к избытку жира в отношении к безжировой массе тела. Избыточное накопление жира связано с увеличением размера (гипертрофией), а также количества (гиперплазией) клеток жировой ткани. Ожирение по-разному измеряют в пересчете на абсолютный вес, отношение веса:роста, распределение подкожного жира и по социальным и эстетическим нормам. Общепринятым мерилом содержания жира в организме является индекс массы тела (BMI). BMI относится к отношению массы тела (выраженной в килограммах) к квадрату роста (выраженного в метрах). Индекс массы тела может быть точно рассчитан по одной из формул: вес (кг)/рост^2 (м^2) (СИ) или 703 × вес (фунты)/рост^2 (дюймы^2) (США).

В соответствии с Центром контроля и профилактики заболеваний (CDC) США, взрослый человек с избыточным весом имеет BMI от 25 до 29,9 кг/м^2, а взрослый человек с ожирением имеет BMI 30 кг/м^2 или выше. BMI 40 кг/м^2 или выше является показателем патологического ожирения или крайнего ожирения. Ожирение может также относиться к пациентам с окружностью талии около 102 см для мужчин и около 80 см для женщин. При определении избыточного веса и ожирения у детей учитывают возрастное и половое влияние на содержание жира в организме. Пациенты с другой генетической средой могут считаться "ожиревшими" при значениях, отличных от общих нормативов, представленных выше.

Соединения настоящего изобретения пригодны также для уменьшения риска вторичных последствий ожирения, такого как уменьшение риска гипертрофии левого желудочка. Рассмотрены также способы лечения пациентов с риском ожирения, таких как пациенты с избыточным весом, но без ожирения, например, с BMI от около 25 до 30 кг/м^2. В некоторых вариантах реализации пациент представляет собой человека.

BMI не учитывает тот факт, что избыток жира может возникать избирательно в различных частях организма, а развитие жировой ткани в некоторых частях организма может быть более опасным для здоровья, чем в других частях организма. Например, "центральное ожирение", обычно ассоциирующееся с "яблокообразной" фигурой, является результатом избыточного ожирения, особенно в брюшном отделе, включая жир на животе я висцеральный жир, и несет более высокий риск сопутствующего заболевания, чем "периферическое ожирение", которое обычно ассоциируется с "грушеобразной" фигурой, являющейся результатом избыточного ожирения, особенно на бедрах. В качестве показателя центрального ожирения может быть использовано измерение отношение окружностей талии/бедер (WHR). Минимальное WHR, показательное для центрального ожирения, установлено по-разному, и у взрослого человека с центральным ожирением WHR составляет обычно около 0,85 или более для женщин и около 0,9 или более для мужчин.

Способы определения того, страдает ли субъект избыточным весом или ожирением, которые учитывают отношение избыточной жировой ткани к безжировой массе тела, включают получение состава организма субъекта. Состав организма может быть получен измерением толщины подкожного жира в нескольких местах тела, таких как брюшная область, подлопаточная область, руки, ягодицы и бедра. Затем эти измерения используют для оценки общего содержания жира в организме с пределом погрешности приблизительно четыре процентные точки. Другой способ представляет собой анализ биоэлектрического сопротивления (BIA), в котором для оценки содержания жира используется сопротивление электрического тока через организм. В другом способе используется большая емкость воды для измерения плавучести тела. Повышенное содержание жира в организме может приводить к более высокой плавучести, тогда как более высокое содержание мышечной массы приводит к склонности к погружению.

Соединения настоящего изобретения могут быть введены пациентам (животным и людям), нуждающимся в таком лечении, в дозах, которые обеспечивают оптимальную фармацевтическую эффективность. Следует понимать, что доза, необходимая для использования в любом конкретном применении, варьируется от пациента к пациенту, не только в зависимости от конкретного выбранного соединения или композиции, но также с учетом способа введения, природы состояния, подлежащего лечению, воз-

раста и состояния пациента, сопутствующего лечения или специальных диет, которых должен придерживаться пациент, а также других факторов, которые известны специалистам в данной области, причем соответствующая доза полностью находится на усмотрении лечащего врача. Для лечения клинических состояний и заболеваний, отмеченных выше, соединение настоящего изобретения может быть введено перорально, подкожно, локально, парентерально, ингаляцией спрея или ректально, в композициях однократных доз, содержащих стандартные нетоксичные фармацевтически приемлемые носители, адъюванты и жидкие носители. Парентеральное введение может включать подкожные инъекции, внутривенные или внутримышечные инъекции или инфузионные приемы.

Лечение может продолжаться в течение такого длительного или короткого времени, насколько это необходимо. Композиции могут быть введены в режиме, например, от одного до четырех или более раз в день. Соответствующий период лечения может составлять, например, по меньшей мере около одной неделе, по меньшей мере около двух недель, по меньшей мере около одного месяца, по меньшей мере около шести месяцев, по меньшей мере около 1 года или бесконечно. Период лечения может быть завершен при достижении заданного результата, например, заданного снижения веса. Режим лечения может включать корректирующую фазу, в течение которой вводят дозу, достаточную для обеспечения снижения веса, и за ней может следователь поддерживающая фаза, в течение которой вводят, например, более низкую дозу, достаточную для предотвращения увеличения веса. Соответствующая поддерживающая доза, вероятно, находится в более низких участках диапазонов доз, представленных в настоящем документе, а корректирующие и поддерживающие дозы для индивидуальных пациентов могут быть легко установлены специалистом в данной области без излишних экспериментов, на основании описания, представленного в настоящем документе.

Поддерживающие дозы могут быть использованы для поддержания веса тела у субъектов, вес тела которых ранее контролировался другими способами, включая диету и физическую нагрузку, бариатрическими процедурами, такими как хирургическое шунтирование или ушивание, или способами лечения с использованием других фармакологических агентов.

III. Фармацевтические композиции и наборы

В другом аспекте настоящего изобретения представлены фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, смешанные с фармацевтически приемлемым носителем. В частности, в настоящем описании представлены фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в настоящем документе, смешанные с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями. Эти композиции включают те, которые пригодны для перорального, ректального, локального, буккального, парентерального (например, подкожного, внутримышечного, внутрикожного или внутривенного), ректального, вагинального или аэрозольного введения, хотя наиболее пригодная форма введения в любом конкретном случае зависит от степени и тяжести состояния, подлежащего лечению, а также от природы конкретного используемого соединения. Например, описанные композиции могут быть составлены в виде стандартных доз и/или могут быть составлены для перорального или подкожного введения.

Примеры фармацевтических композиций настоящего изобретения могут быть использованы в форме фармацевтического препарата, например, в твердой, полутвердой или жидкой форме, которая содержит одно или более соединений настоящего изобретения в качестве активного ингредиента, в смеси с органическим или неорганическим носителем или формообразующим средством, пригодным для наружного, энтерального или парентерального применения. Активный ингредиент может быть смешан, например, с обычными нетоксичными, фармацевтически приемлемыми носителями для таблеток, гранул, капсул, суппозиториев, растворов, эмульсий, суспензий и любых других форм, пригодных для применения. Рассматриваемое активное соединение включают в фармацевтическую композицию в количестве, достаточном для получения заданного эффекта в процессе или состоянии заболевания.

Для получения твердых композиций, таких как таблетки, принципиальный активный ингредиент может быть смешан с фармацевтическим носителем, например, стандартными ингредиентами для таблетирования, такими как кукурузный крахмал, лактоза, сахароза, сорбит, тальк, стеариновая кислота, стеарат магния, фосфат дикальция или камеди, и с другими фармацевтическими разбавителями, например, водой, для получения твердой предварительно составленной композиции, содержащей гомогенную смесь соединения настоящего изобретения или его нетоксичную фармацевтически приемлемую соль. При упоминании таких предварительно составленных гомогенных композиций, понимается, что активный ингредиент равномерно диспергирован по всей композиции, так что эта композиция может быть легко разделена на равные эффективные разовые лекарственные формы, такие как таблетки, пилюли и капсулы.

В твердых лекарственных формах для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах и тому подобных) рассматриваемую композицию смешивают с одним или более фармацевтически приемлемыми носителями, такими как цитрат натрия или фосфат дикальция, и/или любыми из следующих: (1) наполнители или сухие разбавители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие агенты, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или гуммиарабик; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) средства для улучшения распадаемости таблеток, такие как агар-агар, карбонат

кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) ингибиторы растворения, такие как парафин; (6) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения; (7) смачивающие агенты, такие как, например, ацетиловый спирт и глицерина моностеарат; (8) абсорбенты, такие как каолин и бентонитовая глина; (9) смазывающие вещества, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, натрия лаурилсульфат и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль, композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции такого же типа могут также использоваться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, где используются такие формообразующие средства как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобные.

Таблетка может быть сделана прессованием или формованием, необязательно с одним или более вспомогательными ингредиентами. Спрессованные таблетки могут быть получены с использованием связующего вещества (например, желатина или гидроксипропилметилцеллюлозы), смазывающего вещества, инертного разбавителя, консерванта, средства для улучшения распадаемости таблеток (например, крахмалгликолята натрия или сшитой карбоксиметилцеллюлозы натрия), поверхностно-активного или диспергирующего агента. Формованные таблетки могут быть получены путем формования в соответствующем автомате смеси рассматриваемой композиции, увлажненной инертным жидким разбавителем. Таблетки и другие твердые лекарственные формы, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, могут быть необязательно рифлеными или приготовленными с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических композиций.

Композиции для ингаляции или инсуффляции содержат растворы и суспензии в фармацевтически приемлемых, водных или органических растворителях, или их смесях, и порошки. Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо рассматриваемой композиции, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное масло, масло зародышей, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита, циклодекстрины и их смеси.

Суспензии, помимо рассматриваемой композиции, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

Композиции для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который может быть получен смешиванием рассматриваемой композиции с одним или более не раздражающими формообразующими средствами или носителями, включающими, например, масло какао, полиэтиленгликоль, воск для суппозиториев или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, плавится в полости тела и высвобождает активный агент.

Лекарственные формы для трансдермального введения рассматриваемой композиции включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и средства для ингаляции. Активный компонент может быть смешан в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут потребоваться.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо рассматриваемой композиции, формообразующие средства, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо рассматриваемой композиции, формообразующие средства, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и порошкообразный полиамид, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Альтернативно, композиции и соединения настоящего изобретения могут быть введены аэрозолем. Это осуществляют приготовлением водного аэрозоля, липосомального препарата или твердых частиц, содержащих указанное соединение. Может быть использована неводная (например, фторуглеродный пропеллент) суспензия. Могут быть использованы ультразвуковые распылители, поскольку они минимизируют сдвиговое воздействие на агент, которое может привести к разрушению соединений, содержащихся в рассматриваемых композициях. Как правило, водный аэрозоль может быть получен смешиванием водного раствора или суспензии рассматриваемой композиции с обычными фармацевтически приемлемыми носителями и стабилизаторами. Носители и стабилизаторы варьируются в зависимости от требований конкретной рассматриваемой композиции, но обычно включают неводные поверхностно-

активные вещества (твины, плюроники или полиэтиленгликоль), безвредные белки, такие как сывороточный альбумин, сложные эфиры сорбита, олеиновую кислоту, лецитин, аминокислоты, такие как глицин, буферы, соли, сахара или сахарные спирты. Аэрозоли обычно получают из изотонических растворов.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения, пригодные для парентерального введения, содержат рассматриваемую композицию в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые могут быть восстановлены в стерильных растворах или дисперсиях для инъекций непосредственно перед применением, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты, растворенные вещества, которые обеспечивают изотоничность композиции с кровью предназначенного реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры пригодных водных и неводных носителей, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях настоящего изобретения, включают воду, этанол, многоатомные спирты (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и тому подобные) и их соответствующие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и органические сложные эфиры, пригодные для инъекций, такие как этилолеат и циклодекстрины. Необходимая текучесть может быть обеспечена, например, за счет использования материалов покрытий, таких как лецитин, сохраняющих заданный размер частиц в случае дисперсий, а также при помощи поверхностно-активных веществ.

В другом аспекте, в настоящем изобретении представлены энтеральные фармацевтические композиции, содержащие описанное соединение и энтеральный материал; и фармацевтически приемлемый носитель или формообразующее средство. Энтеральные материалы относятся к полимерам, которые практически нерастворимы в кислотной среде желудка, и которые преимущественно растворимы в кишечных жидкостях при определенных pH. Тонкая кишка представляет собой часть желудочно-кишечного тракта (кишок) между желудком и толстой кишкой, и включает двенадцатиперстную кишку, тощую кишку и подвздошную кишку. pH двенадцатиперстной кишки составляет около 5,5, pH тощей кишки составляет около 6,5, и pH подвздошной кишки составляет около 7,5. Соответственно, энтеральные материалы нерастворимы, например, до pH около 5,0, около 5,2, около 5,4, около 5,6, около 5,8, около 6,0. около 6,2, около 6,4, около 6,6, около 6,8, около 7,0, около 7,2, около 7,4, около 7,6, около 7,8, около 8,0, около 8,2, около 8,4, около 8,6, около 8,8, около 9,0, около 9,2, около 9,4. около 9,6, около 9,8 или около 10,0. Примеры энтеральных материалов включают фталат ацетата целлюлозы (CAP), фталат гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCP), фталат поливинилацетата (PVAP), сукцинат ацетата гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMCAS), тримеллитат ацетата целлюлозы, сукцинат гидроксипропилметилцеллюлозы, сукцинат ацетата целлюлозы, гексагидрофталат ацетата целлюлозы, фталат пропионата целлюлозы, малеат ацетата целлюлозы, бутират ацетата целлюлозы, пропионат ацетата целлюлозы, сополимер метилметакриловой кислоты и метилметакрилата, сополимер метилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, сополимер метилвинилового эфира и малеинового ангидрида (серии Gantrez ES). сополимер этилметакрилата-метилметакрилата-хлортриметиламмония этилакрилата, природные смолы, такие как зеин, шеллак и копаловая канифоль, а также некоторые имеющиеся в продаже энтеросолюбильные дисперсионные системы (например, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric и Aquateric). Растворимость каждого из представленных выше материалов известна или может быть легко определена in vitro. Выше представлен список возможных материалов, однако специалистам в данной области с учетом настоящего описания понятно, что он не является исчерпывающим, и что существуют другие энтеральные материалы, которые удовлетворяют целям настоящего изобретения.

Преимущественно в настоящем изобретении представлены также наборы для применения, например, потребителем, нуждающемся в снижении веса. Такие наборы включают соответствующую лекарственную форму, такую как описано выше, и инструкции, описывающие способ применения такой лекарственной формы для лечения, снижения или предупреждения воспаления. Инструкции предназначены для потребителя или медицинского персонала для введения лекарственной формы в соответствии с режимами введения, известными специалистам в данной области. Такие наборы могут преимущественно быть упакованными и продаваться в виде наборов для однократного или многократного приема. Примером такого набора является так называемая блистерная упаковка. Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной промышленности и широко используются для упаковки фармацевтических форм разовых доз (таблетки, капсулы и тому подобные). Блистерные упаковки обычно состоят из листа относительно жесткого материала, покрытого пленкой, предпочтительно из прозрачного пластика. В процессе упаковки в пластиковой пленке образуются углубления. Углубления имеют размер и форму упаковываемых таблеток или капсул. Затем таблетки или капсулы помещают в эти углубления и приваривают лист относительно жесткого материала к пластиковой пленке с лицевой стороны пленки, находящейся с противоположной стороны относительно направления формования углублений. В результате таблетки или капсулы являются герметизированными в углублениях между пластиковой пленкой и листом. Предпочтительно жесткость листа является такой, чтобы таблетки или капсулы можно было вынуть из блистерной упаковки вручную, надавив на углубление, в результате чего в листе возникает отверстие на месте уг-

лубления. Затем таблетку или капсулу можно вынуть через указанное отверстие.

Может быть желательно предоставить в наборе памятку, например, в форме номеров последующих таблеток или капсул, где номера соответствуют дням определенного режима приема таблеток или капсул. Другой пример такой памятки представляет собой распечатанный на карточке календарь, например, с обозначением "Первая неделя, понедельник, вторник, ... и так далее ... Вторая неделя, понедельник, вторник,... " и так далее. Очевидны и другие варианты памяток. "Дневная доза" может быть одной таблеткой или капсулой или несколькими пилюлями или капсулами для приема за один день. Также дневная доза первого соединения может состоять из одной таблетки или капсулы, тогда как дневная доза второго соединения может состоять из нескольких таблеток или капсул, и наоборот. Это должно быть отражено в памятке.

В настоящем документе рассмотрены также способы и композиции, которые включают второй активный агент, или введение второго активного агента. Например, помимо избыточного веса или ожирения, субъект или пациент может дополнительно страдать сопутствующими заболеваниями, связанными с избыточным весом или ожирением, то есть, заболеваниями или другими неблагоприятными состояниями здоровья, связанными, обостренными или проявившимися из-за избыточного веса или ожирения. В настоящем документе рассмотрены описанные соединения в комбинации по меньшей мере с одним другим агентом, который, как было показано ранее, лечит эти состояния, связанные с избыточным весом или ожирением.

Например, с ожирением может быть связан диабет II типа. Некоторые осложнения диабета II типа, например, нетрудоспособность и преждевременная смерть, могут быть предотвращены, улучшены или исключены в результате стабильного уменьшения веса (Astrup, A. Pub Health Nutr (2001) 4:499-515). Агенты, вводимые для лечения диабета II типа, включают сульфонилмочевины (например, хлорпропамид, глипизид, глибурид, глимепирид); меглитиниды (например, репаглинид и натеглинид); бигуанидины (например, метформин); тиазолидин дионы (розиглитазон, троглитазон и пиоглитазон); ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (например, ситаглиптин, вилдаглиптин и саксаглиптин); миметики глюкагонподобного пептида-1 (например, эксенатид и лираглутид); и ингибиторы альфа-глюкозидазы (например, акарбоза и миглитол).

С избыточным весом или ожирением связаны сердечные расстройства и состояния, например, гипертония, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, кардиомиоаптия, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболическая болезнь вен и легочная гипертензия. Например, гипертония связана с ожирением, поскольку избыточная жировая ткань секретирует вещества, которые влияют на почки, что приводит к гипертонии. Кроме того, с ожирением обычно связаны более высокие количества продуцируемого инсулина (из-за избытка жировой ткани), и этот избыточный инсулин также повышает кровяное давление. Основным способом лечения гипертонии является снижение веса.

Агенты, вводимые для лечения гипертонии, включают хлорталидон; гидрохлортиазид; индапамид, метолазон; петлевые диуретики (например, буметанид, этакриновая кислота, фуросемид, лазикс, торсемид); калийсберегающие мочегонные агенты (например, амилорида гидрохлорид, бензамил, спиронолактон и триамтерен); периферические агенты (например, резерпин); центральные альфа-агонисты (например, клонидина гидрохлорид, гуанабензаццетат, гуанфацина гидрохлорид и метилдопа); альфа-блокаторы (например, доксазозина мезилат, празозина гидрохлорид и теразозина гидрохлорид); бета-блокаторы (например, ацебутолол, атенолол, бетаксолол, бисопролола фумарат, картеолола гидрохлорид, метопролола тартрат, метопролола сукцинат, надолол, пенбутолола сульфат, пиндолол, пропанолола гидрохлорид и тимолола малеат); комбинированные альфа- и бета-блокаторы (например, карведилол и лабеталола гидрохлорид); прямые вазодилататоры (например, гидралазина гидрохлорид и миноксидил); кальциевые антагонисты (например, дилтиазема гидрохлорид и верапамила гидрохлорид); дигидропиридины (например, амлодипина безилат, фелодипин, исрадипин, никардипин, нифедипин и низолдипин); ингибиторы ACE (беназеприла гидрохлорид, каптоприл, эналаприла малеат, фозиноприл натрий, лизиноприл, моэксиприл, квинаприла гидрохлорид, рамиприл, трандолаприл); блокаторы рецептора ангиотензина II (например, лозартан калия, валсартан и ирбесартан); ингибиторы ренина (например, алискирен); и их комбинации. Эти соединения вводят в режимах и дозах, известных в данной области.

В публикации Carr et al. (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004), том 89, № 6, 2601-2607) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и дислипидемией. Дислипидемию обычно лечат статинами. Статины, ингибиторы HMG-CoA редуктазы, замедляют продуцирование холестерина у пациента и/или выводят излишек холестерина из артерий. Статины включают мевастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, велостатин, дигидрокомпактин, флувастатин, аторвастатин, далвастатин, карвастатин, крилвастатин, бевастатин, церивастатин, розувастатин, питавастатин и гленвастатин. Эти соединения вводят в режимах и дозах, известных в данной области. В публикации Eckel (Circulation (1997) 96:3248-3250) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и ишемической болезнью сердца. Агенты, вводимые для лечения ишемической болезни сердца, включают статины, нитраты (например, изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат), бета-блокаторы и антагонисты кальциевого канала. Эти соединения вводят в режимах и дозах, известных в данной области.

В публикациях Wong et al. (Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine (2007), 4:436-443) рас-

смотрена связь между избыточным весом или ожирением и кардиомиопатией. Агенты, вводимые для лечения кардиомиопатии, включают инотропные агенты (например, дигоксин), диуретики (например, фуросемид), ингибиторы ACE, кальциевые антагонисты, антиаритмические агенты (например, сотолол, амиодарон и дизопирамид) и бета-блокаторы. Эти соединения вводят в режимах и дозах, известных в данной области. В публикации Yusef et al. (Lancet (2005), 366(9497):1640-1649) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и инфарктом миокарда. Агенты, вводимые для лечения инфаркта миокарда, включают ингибиторы ACE, блокаторы рецептора ангиотензина II, прямые вазодилататоры, бета-блокаторы, антиаритмические агенты и тромболитические агенты (например, алтеплаза, ретаплаза, тенектеплаза, анистреплаза и урокиназа). Эти соединения вводят в режимах и дозах, известных в данной области.

В публикации Suk et al. (Stroke (2003) 34:1586-1592) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и инсультами. Агенты, вводимые для лечения инсультов, включают антитромбоцитарные агенты (например, аспирин, клопидогрел, дипиридамол и тиклопидин), антикоагулирующие агенты (например, гепарин) и тромболитические агенты. В публикации Stein et al. (The American Journal of Medicine (2005) 18(9):978-980) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и тромбоэмболической болезнью вен. Агенты, вводимые для лечения тромбоэмболической болезни вен, включают антитромбоцитарные агенты, антикоагулирующие агенты и тромболитические агенты. В публикации Sztrymf et al. (Rev Pneumol Clin (2002) 58(2): 104-10) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и легочной гипертензией. Агенты, вводимые для лечения легочной гипертензии, включают инотропные агенты, антикоагулирующие агенты, диуретики, калий (например, K-dur), вазодилататоры (например, нифедипин и дилтиазем), бозентан, эпопростенол и силденафил. С избыточным весом или ожирением связаны дыхательные расстройства и состояния, такие как синдром гиповентиляции вследствие ожирения, астма и синдром обструктивного апноэ во сне. В публикации Elamin (Chest (2004) 125:1972-1974) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и астмой. Агенты, вводимые для лечения астмы, включают бронходилататоры, противовоспалительные агенты, лейкотриеновые блокаторы и анти-Ige агенты. Конкретные агенты против астмы включают зафирлукаст, флунизолид, триамцинолон, беклометазон, тербуталин, флутиказон, формотерол, беклометазон, салметерол, теофиллин и ксопенекс.

В публикации Kessler et al. (Eur Respir J (1996) 9:787-794) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и синдромом обструктивного апноэ во сне. Агенты, вводимые для лечения апноэ во сне, включают модафинил и амфетамины.

С избыточным весом или ожирением связаны печеночные расстройства и состояния, такие как неалкогольная жировая болезнь печени. В публикации Tolman et al. (Ther Clin Risk Manag (2007) 6:1153-1163) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и неалкагольной жировой болезнью печени. Агенты, вводимые для лечения неалкогольной жировой болезни печени, включают антиоксиданты (например, витамины E и C), усилители чувствительности рецепторов к инсулину (метформин, пиоглитазон, розиглитазон и бетаин), гепатопротекторы и агенты, понижающее содержание липидов.

С избыточным весом или ожирением связаны скелетные расстройства и состояния, такие как боль в спине и остеоартрит суставов, несущих весовую нагрузку. В публикации van Saase (J Rheumatol (1988) L5(7):1152-1158) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и остеоартритом суставов, несущих весовую нагрузку. Агенты, вводимые для лечения остеоартрита суставов, несущих весовую нагрузку, включают ацетаминофен, нестероидные противовоспатательные агенты (например, ибупрофен, этодолак, оксапрозин, напроксен, диклофенак и набуметон), ингибиторы COX-2 (например, целекоксиб), стероиды, добавки (например, глюкозамин и хондроитина сульфат) и искусственную синовиальную жидкость.

С избыточным весом или ожирением связаны метаболические расстройства и состояния, например, синдром Прадера-Вилли и синдром поликистозных яичников. В публикации Cassidy (Journal of Medical Genetics (1997) 34:917-923) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и синдромом Прадера-Вилли. Агенты, вводимые для лечения синдрома Прадера-Вилли, включают гормон роста человека (HGH), соматропин и агенты для снижения веса (например, орлистат, сибутрамин, метамфетамин, ионамин, фентермин, бупропион, диэтилпропион, фендиметразин, бензфетамин и топамакс).

В публикации Hoeger (Obstetrics and Gynecology Clinics of North America (2001) 28(1):85-97) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и синдромом поликистозных яичников. Агенты, вводимые для лечения синдрома поликистозных яичников, включают усилители чувствительности рецепторов к инсулину, комбинации синтетического эстрогена и прогестерона, спиронолактон, эфлорнитин и кломифен. С избыточным весом или ожирением связаны репродуктивные расстройства и состояния, такие как половая дисфункция, эректильная дисфункция, бесплодие, акушерские осложнения и патологии плода. В публикации Larsen et al. (Int J Obes (Lond) (2007) 8:1189-1198) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и половой дисфункцией. В публикации Chung et al. (Eur Urol (1999) 36(l):68-70) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и эректильной дисфункцией. Агенты, вводимые для лечения эректильной дисфункции, включают ингибиторы фосфодиэстеразы (например, тадалафил, силденафила цитрат и варденафил), аналоги простагландина E (например, алпростадил), алкалоиды (например, йохимбин) и тестостерон. В публикации Pasquali et al. (Hum Reprod (1997)

1:82-87) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и бесплодием. Агенты, вводимые для лечения бесплодия, включают кломифен, кломифена цитрат, бромкриптин, гонадотропин-высвобождающий гормон (GnRH), агонист GnRH, антагонист GnRH, тамоксифен/нолвадекс, гонадотропины, хорионический гонадотропин человека (HGG), менопаузный гонадотропин человека (HmG), прогестерон, рекомбинантный фолликулостимулирующий гормон (FSH), урофоллитропин, гепарин, фоллитропин альфа и фоллитропин бета.

В публикации Weiss et al. (American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 190(4): 1091-1097) описана связь между избыточным весом или ожирением и акушерскими осложнениями. Агенты, вводимые для лечения акушерских осложнений, включают бупивакаина гидрохлорид, динопростон PGE2, меперидин HCl, ферро-фолик-500/иберет-фолик-500, меперидин, метилэргоновина малеат, ропивакаин HCl, налбуфин HCl, оксиморфон HCl, окситоцин, динопростон, ритодрин, скополамина гидробромид, суфентанила цитрат и утеротоники.

С избыточным весом или ожирением связаны психиатрические расстройства и состояния, например, связанная с избыточным весом депрессия и тревога. В публикации Dixson et al. (Arch Intern Med (2003) 163:2058-2065) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и депрессией. Агенты, вводимые для лечения депрессии, включают ингибиторы обратного захвата серотонина (например, флуоксетин, эсциталопрам, паротексин, сертралин и венлафаксин); трициклические антидепрессанты (например, амитриптилин, амоксапин, кломипрамин, дезипрамин, дозулепина гидрохлорид, доксепин, имипрамин, ипринДол, лофепрамин, нортриптилин, опипрамол, протриптилин и тримипрамин); ингибиторы моноамин-оксидазы (например, изокарбоксазид, моклобемид, фенелзин, транилципромин, селегилин, разагилин, ниаламид, ипрониазид, ипроклозид, толоксатон, линезолид, диенолида кавапирона дезметоксиянгонин и декстроамфетамин); психостимуляторы (например, амфетамин, метамфетамин, метилфенидат и ареколин); антипсихогические средства (например, бутирофеноны, фенотиазины, тиоксантены, клозапин, оланзапин, рисперидон, кветиапин, зипразидон, амисульприд, палиперидон, симбиакс, тетрабеназин и каннабидиол); и стабилизаторы настроения (например, карбонат лития, вальпроевая кислота, дивалпроекс натрий, вальпроат натрий, ламотригин, карбамазепин, габапентин, окскарбазепин и топирамат).

В публикации Simon et al. (Archives of General Psychiatry (2006) 63(7):824-830) рассмотрена связь между избыточным весом или ожирением и тревогой. Агенты, вводимые для лечения тревоги, включают ингибиторы обратного захвата серотонина, стабилизаторы настроения, бензодиазепины (например, алпразолам, клоназепам, диазепам и лоразепам), трициклические антидепрессанты, ингибиторы моноамин-оксидазы и бета-блокаторы.

В другом аспекте настоящего изобретения представлены способы облегчения и поддержания снижения веса у пациента, включающие введение указанному субъекту количества описанного соединения, эффективного для достижения снижения веса у субъекта; и введение терапевтически эффективного количества другого агента для снижения веса для сохранения сниженного веса у субъекта. Агенты для снижения веса включают серотонин-норадренергические ингибиторы обратного захвата; норадренергические ингибиторы обратного захвата; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; и ингибиторы кишечной липазы. Конкретные агенты для снижения веса включают орлистат, сибутрамин, метамфетамин, ионамин, фентермин, бупропион, диэтилпропион, фендиметразин, бензфетамин, бромкришин, лоркасерин, топирамат или агенты, действующие для модуляции потребления пищи за счет блокирования действия грелина, ингибирования активности диацилглицерин-ацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибирования активности стеароил-CoA-десатуразы 1 (SCD1), ингибирования действия рецептора 1 нейропептида Y, активации функции рецептора 2 или 4 нейропептида Y, или ингибирования активности котранспортеров натрий-глюкозы 1 или 2. Эти соединения вводят в режимах и дозах, известных в данной области.

Примеры

Соединения, описанные в настоящем документе, могут быть получены многими способами, исходя из указаний, содержащихся в настоящем документе, и синтетических способов, известных в данной области. В описании синтетических способов, описанных ниже, следует понимать, что все предложенные условия реакций, включая выбор растворителя, атмосферы реакции, времени реакции, продолжительности эксперимента и методов выделения, могут быть выбраны так, чтобы они представляли собой условия, стандартные для данной реакции, если не указано иное. Специалистам в области органического синтеза понятно, что функциональности, присутствующие в различных частях молекулы, должны быть совместимы с предложенными реагентами и реакциями. Специалистам в данной области понятны заместители, не совместимые с условиями реакций, и поэтому указаны альтернативные способы. Исходные материалы для примеров имеются в продаже или легко могут быть получены стандартными способами из известных материалов.

По меньшей мере некоторые соединения, определенные в настоящем документе как "Промежуточные соединения", рассматриваются как соединения настоящего изобретения.

Спектры ^{1}H ЯМР были записаны при комнатной температуре на спектрометре Varian Unity Inova (400 МГц) с 5-мм датчиком тройного резонанса для соединений примеров, или на спектрометре Bruker

Avance DRX (400 МГц), или на спектрометре Bruker Avance DPX (300 МГц) для промежуточных соединений. Химические сдвиги выражены в м.д. относительно тетраметилсилана. Использованы следующие сокращения: br = широкий сигнал, s = синглет, d = дублет, dd = двойной дублет, ddd = двойной двойной дублет, dt = двойной триплет, t = триплет, td = тройной дублет, q = квартет, m = мультиплет.

Эксперименты масс-спектрометрии (ЖХМС) для определения времени удерживания и соотнесенных масс ионов выполнили при помощи следующих способов: Способ A: Эксперименты выполнили на квадрупольном масс-спектрометре Waters ZMD LC, связанном с системой Waters 1525 LC с диодно-матричным детектором. Спектрометр имеет электрораспылительный источник, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительное обнаружение выполнили при помощи испарительного детектора светорассеяния Sedex 85. Жидкостную хроматографию выполнили на колонке Luna 3 микрона 30 × 4,6 мм C18, при скорости 2 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (растворитель A), и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты (растворитель B) для первых 0,5 мин, с последующим градиентом до 5% растворителя A и 95% растворителя B за следующие 4 мин. Конечную систему растворителей выдерживали постоянной в течение еще 1 мин.

Способ B: Эксперименты выполнили на квадрупольном спектрометре на платформе G Waters V, связанном с системой Hewlett Packard 1050 LC с диодно-матричным детектором. Спектрометр имеет электрораспылительный источник, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительное обнаружение выполнили при помощи испарительного детектора светорассеяния Sedex 85. Жидкостную хроматографию выполнили на колонке Luna 3 микрона 30 × 4,6 мм C18, при скорости 2 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (растворитель A), и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты (растворитель B) для первых 0,3 мин, с последующим градиентом до 5% растворителя A и 95% растворителя B за следующие 4 мин. Конечную систему растворителей выдерживали постоянной в течение еще 1 мин.

Способ C: Эксперименты выполнили на квадрупольном масс-спектрометре Waters Micromass ZQ2000, связанном с системой Waters Acquity UPLC с УФ-детектором PDA. Спектрометр имеет электрораспылительный источник, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Жидкостную хроматографию выполнили на колонке Acquity BEH 1,7 микрон C18, колонке Acquity BEH Shield 1,7 микрон RP18 или колонке Acquity HSST 1,8 микрон. Каждая колонка имела размеры 100 × 2,1 мм и эксплуатировалась при 40°C при скорости потока 0,4 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (растворитель A), и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты (растворитель B) для первых 0,4 мин, с последующим градиентом до 5% растворителя A и 95% растворителя B за следующие 6 мин. Конечную систему растворителей выдерживали постоянной в течение еще 0,8 мин.

Способ D: Эксперименты выполнили на спектрометре Shimadzu ЖХМС-2020 с электрораспылительным источником, работающим в режиме положительных ионов. Жидкостную хроматографию выполнили на колонке Shimadzu Shim-pack XR-ODS 2,2 микрон 50 × 3,0 мм. Первоначальная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,05% трифторуксусной кислоты (растворитель A), и 5% ацетонитрила (растворитель B) в течение первых 0,01 мин, с последующим градиентом до 100% растворителя B в течение следующих 1,3 мин. Конечную систему растворителей выдерживали постоянной в течение еще 1 мин.

Способ E: Эксперименты выполнили на квадрупольном масс-спектрометре Waters ZMD LC, связанном с системой Hewlett Packard HD 1100 с диодно-матричным детектором. Спектрометр имеет электрораспылительный источник, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Жидкостную хроматографию выполнили на колонке Luna 3 микрона 30 × 4,6 мм C18, при скорости 2 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (растворитель A), и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты (растворитель B) для первых 0,5 мин, с последующим градиентом до 5% растворителя A и 95% растворителя B за следующие 4 мин. Конечную систему растворителей выдерживали постоянной в течение еще 1 мин.

Способ F: Эксперименты выполнили на квадрупольном спектрометре на платформе G Waters V, связанном с системой Hewlett Packard 1050 LC с диодно-матричным детектором. Спектрометр имеет электрораспылительный источник, работающий в режиме положительных и отрицательных ионов. Дополнительное обнаружение выполнили при помощи испарительного детектора светорассеяния Sedex 85. Жидкостную хроматографию выполнили на колонке Luna 3 микрона 30 × 4,6 мм C18, при скорости 2 мл/мин. Исходная система растворителей представляла собой 95% воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты (растворитель A), и 5% ацетонитрила, содержащего 0,1% муравьиной кислоты (растворитель B) для первых 0,3 мин, с последующим градиентом до 5% растворителя A и 95% растворителя B за следующие 4 мин. Конечную систему растворителей выдерживали постоянной в течение еще 1 мин. Микроволновые эксперименты выполнили с использованием Biotage Initiator™, в котором используется одномодовый резонатор и динамическая настройка. Могут быть достигнуты температуры от 40-250°C, и может быть достигнуто давление до 20 бар. Существует приспособление для применения воздушного ох-

лаждения во время излучения.

Препаративную ВЭЖХ очистку выполнили с использованием C18-обращенно-фазовой колонки производства Genesis (C18) или C6-фенил колонки производства Phenomenex (C6-фенил) (100 × внутренний диаметр 22,5 мм, с размером частиц 7 микрон, УФ-обнаружение при 230 или 254 нм, поток 5-15 мл/мин), элюируя градиентами от 100-0 до 0-100% воды/ацетонитрила или воды/метанола, содержащими 0,1% муравьиной кислоты. Фракции, содержащие заданный продукт (определенные по анализу ЖХМС) объединили, органическую фракцию удалили выпариванием, а оставшуюся водную фракцию лиофилизировали для получения продукта. Соединения, для которых была необходима колоночная хроматография, очистили вручную или полностью автоматически, используя систему флэш-очистки Biotage SP1™ с Touch Logic Control™ или предварительно упакованный силикагелевый картридж Isolute® SPE системы Combiflash Companion®, картридж Biotage SNAP или картридж Redisep® Rf, соответственно.

Названия соединениям дали при помощи Autonom2000 в программе ISISDraw.

Сокращения

ДХМ Дихлорметан

IMS Промышленный метилированный спирт

ДМФ N,N-Диметилформамид

DMAP 4-Диметиламинопиридин

ТГФ Тетрагидрофуран

ДМСО Диметилсульфоксид

NMP N-метилпирролидинон

ДХЭ 1,2-Дихлорэтан

HATU 7-Азабензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония гексафторфосфат

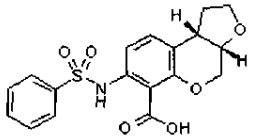
EDAC N-(3-Диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид

IMS Промышленный метилированный спирт

NMM N-метилморфолин

DBU 1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

Пример 1. цис-(3aRS,9bRS)-7-(Бензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота



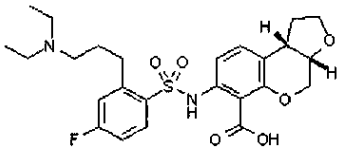
Смесь цис-энантиомеров

Гидроксид лития (0,048 г) добавили к раствору метил цис-(3aRS,9bRS)-7-(бензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 1, 0,08 г) в смеси диоксана (10 мл) и воды (5 мл), и полученную смесь облучали в микроволновом реакторе при 110°C с воздушным охлаждением в течение 20 мин. К смеси добавили дополнительное количество гидроксида лития (0,2 г), и облучали смесь в микроволновом реакторе при 110°C с воздушным охлаждением в общем 80 мин. После охлаждения раствор подкислили добавлением водного раствора муравьиной кислоты (10%), а полученную смесь экстрагировали этилацетатом, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости. Остаток растворили в смеси метанола (10 мл) и воды (5 мл) и обработали гидроксидом лития (0,2 г), затем облучали в микроволновом реакторе при 110°C с воздушным охлаждением в течение 40 мин. После охлаждения раствор подкислили добавлением муравьиной кислоты (10%), а полученную смесь экстрагировали этилацетатом, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 30-50%, для получения цис-(3aRS,9bRS)-7-(бензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты (0,019 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (CD_3OD) δ: 7,71 (2H, d), 7,54 (1H, t), 7,44 (2H, t), 7,24 (1H, d), 7,12 (1H, d), 4,24 (1H, m), 4,09 (1H, dd), 3,92 (1H, dd), 3,8-3,65 (2H, m), 3,47 (1H, m), 2,45 (1H, m), 1,83 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,79 (M-H) 374.

Пример 2. цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-Диэтиламинопропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота



Смесь цис-энантиомеров

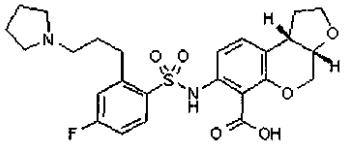
Раствор 7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-4H-фуро[2,3-c]хро-

мен-6-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 8, 0,1 г) в смеси IMS (2 мл) и ледяной уксусной кислоты (3 мл) обработали, под атмосферой азота, гидроксидом палладия на углероде (10%, 0,02 г). Азот заменили водородом и перемешивали смесь под атмосферой водорода в течение 100 мин. Смесь отфильтровали через Целит, а фильтрат упарили до сухости. Остаток растворили в толуоле и повторно упарили раствор. Остаток растерли с эфиром, а твердое вещество собрали фильтрацией и очистили препаративной ВЭЖХ (С6-фенил), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 20-40%, для получения цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-диэтипаминопропил-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты (0,1 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (CD_3OD) δ: 7,94 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,17 (1H, m), 7,06 (1H, d), 6,99 (1H, dt), 4,21 (1H, m), 3,98 (1H, dd), 3,88 (1H, dd), 3,72 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,23 (6H, m), 3,10 (2H, m), 2,42 (1H, m), 1,98 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,31 (6H, t).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,10 (M+H) 507.

Пример 3. цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-{Пирролидин-1-ил}пропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота



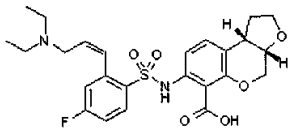
Смесь цис-энантиомеров

Гидроксид лития (0,028 г) добавили к раствору метил цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-{пирролидин-1-ил}пропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 14, 0,06 г) в диоксане (2 мл) и воде (1 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 80°C в течение 8 ч. После охлаждения смесь подкислили добавлением водного раствора муравьиной кислоты (10%) и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью аммиака в метаноле (2 М) и ДХМ с градиентом 1-10%. Выделенное твердое вещество растерли со смесью эфира и циклогексана (50%), а твердое вещество собрали фильтрацией. Твердое вещество очистили препаративной ВЭЖХ (С18), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 10-95%. Выделенный продукт растерли с эфиром, а твердое вещество собрали фильтрацией для получения цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-{пирролидин-1-ил}пропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты (0,006 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (CD_3OD) δ: 7,93 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 6,99 (1H, dt), 4,21 (1H, m), 3,98 (1H, dd), 3,88 (1H, dd), 3,72 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,30 (4H, m), 3,13 (3H, m), 2,42 (1H, m), 2,07 (4H, m), 2,0 (2H, m), 1,81 (1H, m).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,11 (M+H) 505.

Пример 4. цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-Диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота



Смесь цис-энантиомеров

Получили по такому же способу, как пример 3, исходя из метил цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 17) и нагревая при 80°C в течение ночи.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,65 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,19 (2H, m), 7,02 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,10 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,82-3,64 (4H, m), 3,63-3,30 (3H, m), 3,03 (4H, q), 2,35 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,07 (6H, t).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,05 (M+H) 505.

Примеры 5 и 6. Разделение энантиомеров из примера 4.

Образец из примера 4 подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IC, 4,6×250 мм, размер частиц 5 микрон. Растворитель пробы ДХЭ : абсолютный этанол, 1:1, концентрация пробы 1 мг/100 мкл, объем пробы 120 мкл. Растворитель для элюирования: абсолютный этанол, скорость потока 0,55 мл/мин., температура 21°C.

Пример 5. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на указанной выше колонке: 34,96 мин, д.и. 93%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,64 (1H, dd), 7,29 (1H. d), 7,18 (2H, m), 7,01 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,08 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,33 (3H, m), 3,03 (4H, br), 2,34 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,06 (6H, t).

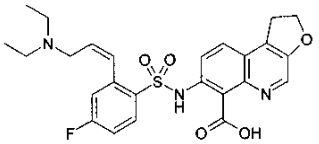
ЖХМС (способ С), время удерживания 3,07 (М+Н) 505.

Пример 6. Второй элюированный энантиомер: время удерживания на указанной выше колонке 40,97 мин, д.и. 65%.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,64 (1Н, dd), 7,29 (1Н d), 7,18 (2Н, m), 7,01 (1Н, d), 6,92 (1Н, d), 6,08 (1Н, m), 4,09 (1Н, m), 3,75 (2Н, m), 3,59 (2Н, m), 3,33 (3Н, m), 3,03 (4Н, br), 2,34 (1Н, m), 1,68 (1Н, m), 1,06 (6Н, t).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,06 (М+Н) 505.

Пример 7. 7-[2-((Z)-3-Диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2-дигидрофуро[2,3-с]хинолин-6-карбоновой кислоты формиатная соль

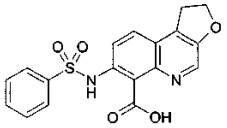


Получили по такому же способу, как пример 1, исходя из метил 7-[N-{2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил}-N-(метокси-карбонил)амино]-1,2-дигидрофуро[2,3-с]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 20), в виде желтого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (CD_3OD) δ: 8,50 (1Н, s), 8,47 (2Н, s), 7,96 (1Н, m), 7,91 (1Н, d), 7,79 (1Н, d), 7,45 (1Н, d), 7,11 (2Н, m), 6,13 (1Н, m), 3,79 (2Н, d), 3,59 (2Н, t), 3,10 (6Н, m), 1,16 (6Н, m).

ЖХМС (способ С), время удерживания 2,84 (М+Н) 500.

Пример 8. 7-(Бензолсульфониламино)-1,2-дигидрофуро[2,3-с]хинолин-6-карбоновой кислоты формиатная соль

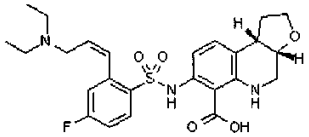


Получили по такому же способу, как пример 1, исходя из метил 7-(бензолсульфониламино)-1,2-дигидрофуро[2,3-с]хинолин-6-кабоксилата (промежуточное соединение 26).

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,54 (1Н, s), 8,25 (1Н, s), 7,78 (3Н, m), 7,66 (1Н, d), 7,44 (3Н, m), 4,69 (2Н, t), 3,46 (2Н, t).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,66 (М+Н) 371.

Пример 9. цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-Диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-с]хинолин-6-карбоновая кислота



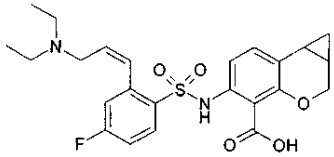
Смесь цис-энантиомеров

Гидроксид лития (0,09 г) добавили к раствору метил цис-(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-[2-(Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-с]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 27, 0,06 г) в смеси диоксана (5 мл) и воды (1 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 80°С в течение ночи. Затем смесь облучали в микроволновом реакторе при 150°С в течение 30 мин, а затем при 180°С в течение 30 мин. После охлаждения смесь отфильтровали, а фильтрат подкислили добавлением муравьиной кислоты (1 мл), а затем упарили до сухости. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ (С18), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 10-98%. Выделенный продукт растворили в ДХМ и упарили до сухости, затем растворили в эфире и упарили до сухости для получения цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-с]хинолин-6-карбоновой кислоты (0,005 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,54 (1Н, br s), 7,99 (1Н, br s), 7,48 (1Н, d), 7,04 (1Н, m), 6,90 (1Н, d), 6,76 (1Н, d), 6,62 (1Н, m), 6,11 (1Н, m), 4,17 (1Н, m), 3,82 (1Н, m), 3,78-3,59 (2Н, m), 3,32-3,10 (4Н, m), 3,04-2,86 (3Н, m), 2,35 (1Н, m), 1,79 (1Н, m), 1,15 (6Н, t).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,31 (М+Н) 504

Пример 10. (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-Диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота



Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-

тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (промежуточное соединение 40, 0,185 г) и гидроксид лития моногидрат (0,159 г) суспендировали в диоксане (4 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь облучали в микроволновом реакторе при 135°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь подкислили до pH 4 муравьиной кислотой, затем добавили этанол и толуол и концентрировали смесь in vacuo. Остаток растерли со смесью метанола и ДХМ (10%), а твердое вещество отфильтровали и промыли смесью метанола и ДХМ. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-8%. Полученный продукт растерли с этилацетатом и высушили in vacuo при 50°C для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,066 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,64 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,27-7,19 (2H, m), 7,10 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,20-6,10 (1H, m), 4,17 (1H, d), 3,76 (2H, br, s), 3,57 (1H, d), 3,10 (4H, br, q), 1,92 (1H, td), 1,75-1,69 (1H, m), 1,13 (6H, t), 0,94 (1H, td), 0,74 (1H, m).

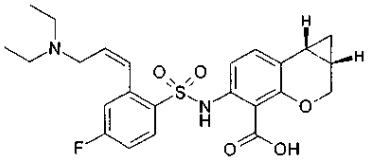
ЖХМС (способ C), время удерживания 3,32 (M+H) 475.

Примеры 11 и 12. Разделение энантиомеров из примера 10.

Образец из примера 10 подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IC, 10 мм × 250 мм, размер частиц 5 микрон.

Растворитель для элюирования: метил-трет-бутиловый эфир:изопропанол:ДХМ (16:20:64).

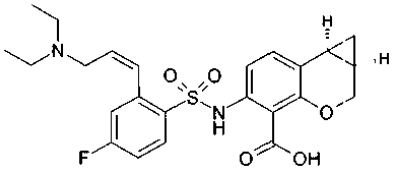
Пример 11. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6×250 мм): 21,8 мин, э.и. >99%: (1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,63 (1H, d), 7,43 ПН, m), 7,15-7,08 (2H, m), 6,85 (1H, dt), 6,72 (1H, dd), 5,93 (1H, m), 4,27 (1H, d), 3,98 (1H, br m), 3,68 (1H, m), 3,58 (1H, br), 3,27-3,06 (4H, m), 1,87 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,23 (6H, t), 1,04 (1H, m), 0,91 (1H, m).

ЖХМС (Способ C), время удерживания 3,30 (M+H) 475.

Пример 12. Второй элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6× 250 мм): 27,5 мин, э.и. >99%: (1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

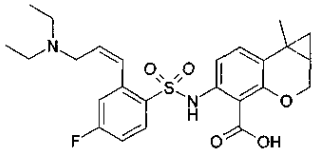


^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,63 (1H, d). 7,43 (1H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 6,85 (1H, dt), 6,72 (1H, dd), 5,93 (1H, m), 4,27 (1H, d), 3,98 (1H, br m), 3,68 (1H, m), 3,58 (1H, br), 3,27-3,06 (4H, m), 1,87 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,23 (6H, t), 1,04 (1H, m), 0,91 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,32 (M+H) 475.

Абсолютную конфигурацию примеров 11 и 12 определили рентгеноструктурным анализом примера 12 с MetAP2.

Пример 13. (3aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-Диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

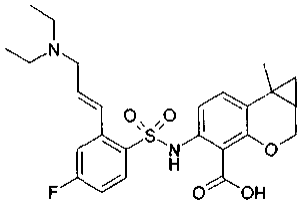


Получили по такому же способу, как пример 3, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 48).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,8-9,2 (1H, br s), 7,65 (1H, d), 7,39 (1H. m), 7,24 (1H, d), 7,18 (1H, d), 6,83 (1H, dt), 6,72 (1H, dd), 5.91 (1H, m), 4,21 (1H, d), 3,98 (1H, br t), 3,71 (1H, d), 3,61 (1H, br s), 3,28-3,06 (4H, m), 1,41 (3H, s), 1,37 (1H, m), 1,24 (6H, 1), 1,14 (1H, t), 0,74 (1H, dd).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,55 (M+H) 489.

Пример 14. (1aRS,7bSR)-5-[2-((E)-3-Диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

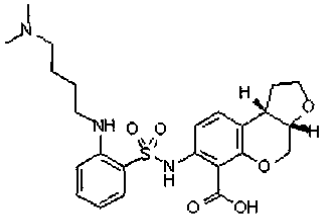


Выделили как неосновной побочный продукт препаративной ВЭЖХ при получении примера 13.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,9 (1H, br s), 7,93 (1H, dd), 7,70 (1H, d). 7,25 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,06 (1H, dd), 6,90 (1H, dt), 6,19 (1H, m), 4,23 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,68 (2H, m), 3,29 (4H, q), 1,36 (6H, t), 1,35 (3H, s), 1,31 (1H, m), 1,10 (1H, t), 1,67 (1H, dd).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,66 (M+H) 489.

Пример 15. цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(4-Диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота



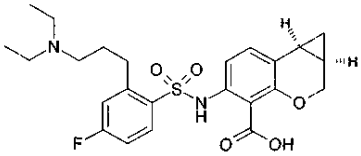
Смесь цис-энантиомеров

4-Диметиламинобутиламин (0,348 г) и триэтиламин (0,2 мл) добавили к суспензии цис-(3aRS,9bRS)-7-(2-фторбензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 57, 0,15 г) в ацетонитриле (1,5 мл) и нагревали смесь при 130°C в закрытой пробирке в течение 36 ч. Затем смесь разбавили водой (2 мл) и очистили раствор препаративной ВЭЖХ (C6-фенил), элюируя смесью метанола и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 5-98%. Выделенный продукт дополнительно очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-15% для получения цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты (0,062 г) в виде стеклообразной пены.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,21 (1H, br s), 7,72 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,02 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,56 (1H, t), 5,85 (1H, t), 4,29 (1H, dt), 4,05 (1H, dd), 3,85 (1H, m), 3,77 (2H, m), 3,34 (1H. q), 3,21 (2H, m), 2,98 (2H, t), 2,80 (6H, s), 2,41 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,71 (2H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,18 (M+H) 490.

Пример 16. (1aR,7bS)-5-[2-(3-Диэтиламинопропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

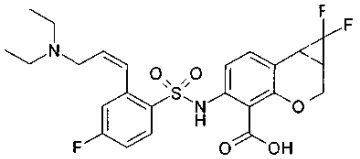


Получили по такому же способу, как пример 2, исходя из (1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (пример 12).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,81 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,82 (2H, m), 4,32 (1H, d), 3,74 (1H, d), 3,42-3,32 (1H, m), 3,18 (4H, m), 3,14-2,94 (3H, m), 2,00 (2H, m), 1,84 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,31 (6H, t), 1,04 (1H, m), 0,88 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,36 (M+H) 477.

Пример 17. (1aRS,7bSR)-5-[2-(Z)-3-Диэтилэминопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Получили по такому же способу, как пример 10, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 59), в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,0-9,6 (1H, br s), 7,64 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,13 (1H, d), 6,87 (1H, dt), 6,73 (1H, dd), 5,95 (1H, m), 4,28 (1H, d), 3,96 (1H, m), 3,92-3,79 (1H, br s), 3,78-3,67 (1H, br s), 3,17 (4H,

q), 2,64 (1H, t), 2,23 (1H, m), 1,24 (6H, t).

ЖХМС (Способ С), время удерживания 3,38 (M+H) 511.

Примеры 18 и 19. Разделение энантиомеров из примера 17.

Образец из примера 17 подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IA, 20×250 мм, размер частиц 5 микрон. Растворитель для элюирования: метанол:этанол:гептан (12,5:12,5:75).

Пример 18. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6 мм × 250 мм): 14,7 мин, э.и. >95%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,83 (1H, t), 7,27-7,17 (3H, m), 7,09 (1H, d), 6,85 (1H, d), 5,98 (1H, m), 4,27 (1H, d), 3,76 (1H, m), 3,56 (1H, t), 2,90 (1H, t), 2,85 (1H, t), 2,77 (4H, br s), 2,55 (1H,s), 0,97 (6H, brt).

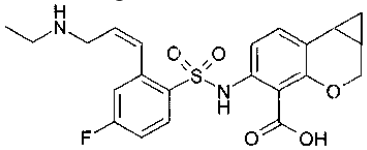
ЖХМС (способ С), время удерживания 3,39 (M+H) 511.

Пример 19. Второй элюированный энантиомер: время удерживания на анатилической колонке 19,0 мин, э.и. >95%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,72 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,26 (1H, dt), 7,21 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,13 (1H, m), 4,29 (1H, d), 3,87-3,70 (3H, m), 3,10 (4H, m), 2,96 (1H, t), 2,56 (1H, m), 1,11 (6H, t).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,39 (M+H) 511.

Пример 20. (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-Этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 63, 0,09 г) и гидроксида лития моногидрата (0,047 г) в смеси диоксана (10 мл) и воды (5 мл) перемешивали и нагревали при 120°C в течение 32 ч. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток подкислили до pH муравьиной кислотой. Полученное твердое вещество собрали фильтрацией и промыли водой для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,029 г) в виде серого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 10,4-9.95 (1H, br s), 7,51 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,17 (1H, dt), 7,11 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,99 (1H, d), 5,93 (1H, m), 4,11 (1H, d), 3,60 (2H, m), 3,51 (1H, d), 2,92 (2H, q), 1,87 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,12 (3H, t), 0,89 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,32 (M+H) 447.

Примеры 21 и 22. Разделение энантиомеров из примера 20.

Образец из Примера 20 подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IC, 10×250 мм, размер частиц 5 микрон.

Растворитель для элюирования: метил-трет-бутиловый эфир:изопропанол:ДХМ (15:20:00:65).

Пример 21. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6 мм × 250 мм): 14,3 мин, э.и. >99%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 10,16 (2H, br s), 7,56 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,22 (1H, dt), 7,17 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 7,05 (1H, d), 5,99 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,65 (2H, m), 3,57 (1H, d), 2,98 (2H, q), 1,93 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,17 (3H, t), 0,94 (1H, m), 0,78 (1H, q).

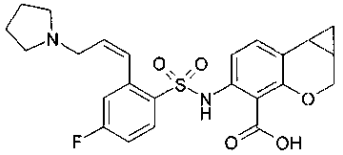
ЖХМС (способ С), время удерживания 3,27(M+H) 447.

Пример 22: Второй элюированный энантиомер: время удерживания на анатилической колонке 20,6 мин, э.и. >99%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 10,16 (2H, br s), 7,56 (III, dd), 7,26 (1H, d), 7,22 (1H, dt), 7,17 (1H, dd), 7,12 (1H, d). 7,05 (1H, d), 5,99 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,65 (2H, m), 3,57 (1H, d), 2,98 (2H, q), 1,93 (1H, dt), 1,73 (1H, m), 1,17 (3H, t), 0,94 (1H, dt), 0,75 (1H, q).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,26(M+H) 447.

Пример 23. (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Получили по такому же способу, как пример 20, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 66), в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,2-11,6 (1H, br s), 7,49 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,21-7,12 (2H, m), 7,09 (1H, m),

6,97 (1H, d), 6,10 (1H, m), 4,12 (1H, d), 3,80 (2H, d), 3,51 (1H, d), 3,28 (4H, m), 1,89 (1H, m), 1,85 (4H, m), 1,68 (1H, m), 0,90 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,39 (M+H) 473.

Примеры 24 и 25: Разделение энантиомеров из примера 23.

Образец из Примера 23 подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IC, 10×250 мм, размер частиц 5 микрон.

Растворитель для элюирования: метил-трет-бутиловый эфир:этанол (75:25).

Пример 24. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6×250 мм): 17,5 мин, э.и. >99%:

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,55 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,14 (1H, m), 4,17 (1H, d), 3,84 (2H, br d), 3,57 (1H, d), 3,30 (4H, br), 1,97-1,85 (5H, br m), 1,73 (1H, m), 0,95 (1H, dt), 0,74 (1H, q).

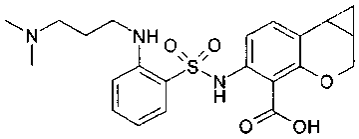
ЖХМС (способ С), время удерживания 3,33 (M+H) 473.

Пример 25. Второй элюированный энантиомер: время удерживания на анатилической колонке 21,4 мин, э.и. >98%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,55 (1H, dd), 7,34 (1H. d), 7,24 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,14 (1H, dt), 4,17 (1H, d), 3,84 (2H, br d), 3,57 (1H, d), 3,29 (4H, br), 1,97-1,85 (5H, br m), 1,73 (1H, m), 0,95 (1H, dt), 0,74 (1H, q).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,34 (M+H) 473.

Пример 26. (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-Диметиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Смесь (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 67, 0,15 г), 3-диметиламинопропиламина (1,26 г) и триэтиламина (0,62 г) в NMP (6 мл) перемешивали и нагревали при 140°C в течение 48 ч. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 5-10%. Полученный продукт повторно очистили препаративной ТСХ, элюируя смесью метанола и ДХМ (10%), для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0.08 г) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,36 (1H, dd), 7,22 (1H, dt),7,02 (2H, s), 6,68 (1H, d), 6,44 (1H, t), 6,24 (1H, br s), 4,11 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,30-3,10 (4H, m), 2,68 (6H, s), 1,83 (1H, m), 1,72-1,52 (3H, m), 0.85 (1H, m), 0,65 (1H, m).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,31 (M+H) 446.

Примеры 27 и 28. Разделение энантиомеров из примера 26.

Образец из примера 26 подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IB, 20×250 мм, размер частиц 5 микрон. Растворитель для элюирования: гексан:этанол:диэтиламиБ (49,8:50:0,2).

Пример 27. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6×250 мм) 14,61 мин (э.и. >98%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,37 (1H, dd), 7,23 (1H, dt),7,02 (2H, s), 6,68 (1H, d), 6,45 (1H, t), 6,24 (1H, br s), 4,11 (1H, d), 3,52 (1H, d), 3,35-3,02 (4H, m), 2,67 (6H, s), 1,84 (1H, m), 1,74-1,52 (3H, m), 0,85 (1H, m), 0,66 (1H, m).

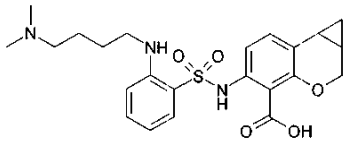
ЖХМС (способ С), время удерживания 3,21 (M+H) 446.

Пример 28: Второй элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6×250 мм) 18.16 мин (э.и. >98%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,37 (1H, dd), 7,23 (1H, dt),7,02 (2H, s), 6,68 (1H, d), 6,44 (1H, t), 6,25 (1H, br s), 4,11 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,41-3,05 (4H, m), 2,69 (6H, s), 1,84 (1H, m), 1,74-1,52 (3H, m), 0,85 (1H, m), 0,66 (1H, m).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,20 (M+H) 446.

Пример 29. (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-Диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Получили по такому же способу, как пример 26, исходя из (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсуль-

фониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67) и 4-диметиламиобутиламина.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,0-12,0 (1H, br s), 7,58 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,02 (2H, s), 6,69 (1H, d), 6,55 (1H, t), 5,70 (1H, m),4,14 (1H, d), 3,53 (1H, d), 3,15 (2H, m), 2,91 (2H, m), 2,67 (6H, s), 1,83 (1H, m), 1,76 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,53 (2H, m), 0,84 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,43 (M+H) 460.

Примеры 30 и 31. Разделение энантиомеров из примера 29.

Образец из примера 29 подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IB, 20×250 мм, размер частиц 5 микрон. Растворитель для элюирования: гексан:этанол:диэтиламин (49,8:50:0,2).

Пример 30. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6×250 мм) 12,69 мин (э.и. >98%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,0-12,2 (1H, br s), 7,58 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,02 (2H, m), 6,69 (1H, d), 6,55 (1H, t), 5,71 (1H, m), 4,14 (1H, d), 3,53 (1H, d), 3,15 (2H, m), 2,89 (2H, m), 2,67 (6H, s), 1,83 (1H, m), 1,76 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,54 (2H, m), 0,85 (1H, m), 0,68 (1H, m).

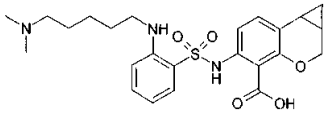
ЖХМС (способ C), время удерживания 3,33 (M+H) 460.

Пример 31. Второй элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6×250 мм) 16.82 мин (э.и. >98%).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,9-12,1 (1H, br s), 7,58 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,02 (2H, s), 6,70 (1H, d), 6,55 (1H, t), 5,71 (1H, m), 4,14 (1H, d), 3,53 (1H, d), 3,15 (2H, m), 2,91 (2H, m), 2,68 (6H, s), 1,83 (1H, m), 1,77 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,54 (2H, m), 0,85 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,33 (M+H) 460.

Пример 32. (1aRS,7bSR)-5-[2-(5-Диметиламинопентиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

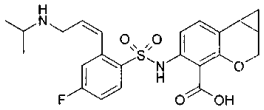


Получили по такому же способу, как пример 26, исходя из (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 67) и 5-диметиламинопентиламина.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,8-12,2(1H, br s), 7,67 (1H, dd), 7,30 (1H, dt), 6,98 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,68 (1H, d), 6,60 (1H, t), 5,54 (1H, m), 4,14 (1H, d), 3,54 (1H, d), 3,05 (4H, m), 2,66 (6H, s), 1,81 (1H, m), 1,63 (5H, m), 1,51 (2H, m), 0,83 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,55 (M+H) 474.

Пример 33. (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Пропан-2-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

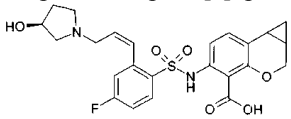


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 69, 0,12 г) и гидроксида лития моногидрата (0,1 г) в смеси диоксана (10 мл) и воды (5 мл) перемешивали и нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток подкислили до pH 4 муравьиной кислотой, затем экстрагировали смесью этилацетата и ТГФ (1:1). Органическую фазу высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток растворили в этилацетате (2 мл) и добавили гексан (10 мл). Твердое вещество собрали фильтрацией и промыли эфиром для получения (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,04 г) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 10,5-9,8 (1H, br s), 7,54 (1H, dd), 7,23-7,08 (3H, m), 7,04 (1H, d), 6,96 (1H, d), 5,91 (1H, m), 4,09 (1H, d), 3,63 (2H, m), 3,53 (1H, m), 3,49 (1H, d), 1,85 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,16 (6H, d), 0,86 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,37 (M+H) 461.

Пример 34. (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-Гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



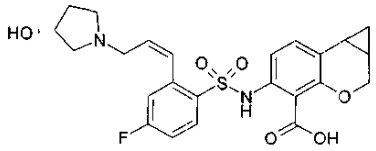
Получили по такому же способу, как пример 33, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-

гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 70).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,5-11,3 (1H, br s), 7,62 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,13 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,12 (1H, m), 5,26 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,19 (1H, d), 3,79 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,20-3,00 (3H, br s), 2,05 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,77 (2H, m), 0,96 (1H, m), 0,76 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,15 (M+H) 489.

Пример 35. (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-Гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

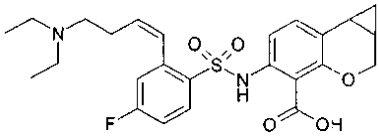


Получили по такому же способу, как пример 33, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензол-сульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 71).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,5-11,4 (1H, br s), 7,62 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,13 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,14 (1H, m), 5,26 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,19 (1H, d), 3,79 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,20-3,00 (3H, br s), 2,05 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,77 (2H, m), 0,96 (1H, m), 0,76 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,14 (M+H) 489.

Пример 36. (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-Диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Получили по такому же способу, как пример 33, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{N-(метоксикарбонил)-N-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 72).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,8-11,4 (1H, br s), 7,54 (1H, dd), 7,14-7,02 (4H, m), 6,83 (1H, d), 5,66 (1H, m), 4,09 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,13 (2H, m), 2,92 (4H, m), 2,34 (2H, m), 1,84 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,06 (6H, t), 0,86 (1H, m). 0,67 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,35 (M+H) 489.

Примеры 37 и 38. Разделение энантиомеров из примера 36.

Образец из примера 37 подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IC, 10×250 мм, размер частиц 5 микрон. Растворитель для элюирования: метил-трет-бутиловый эфир:изопропанол:ДХМ (16:20:64).

Пример 37. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6×250 мм): 25,8 мин, э.и. >98%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,61 (1H, dd), 7,20-7,09 (4H, m), 6,90 (1H, d), 5,74 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,22-3,11 (2H, m), 2,99 (4H, m), 2,50 (2H, m), 1,92 (1H, dt), 1,72 (1H, m), 1,15 (6H, t), 0,93 (1H, m), 0,75 (1H, m).

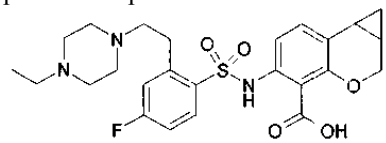
ЖХМС (Способ C), время удерживания 3,36(M+H) 489.

Пример 38. Второй элюированный энантиомер: время удерживания на анатилической колонке 44,0 мин, э.и. >98%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,61 (1H, dd), 7,20-7,10 (4H, m), 6,90 (1H, d), 5,74 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,23-3,10 (2H, m), 2,99 (4H, q), 2,51 (2H, m), 1,92 (1H, dt), 1,72 (1H, m), 1,15 (6H, t), 0,93 (1H, m), 0,75 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,36 (M+H) 489.

Пример 39. (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(4-Этилпиперазин-1-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



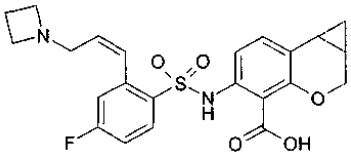
Раствор (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-винилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 74, 0,035 г) и 3 капель N-этилпиперазина в изопропаноле (0,5 мл) облучали в микроволновом реакторе при 160°C в течение 15 мин, затем снова при 170°C в течение 15 мин. После охлаждения смесь очистили препаративной ВЭЖХ (C 18), элюируя смесью метанола и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 20-60%. Выделен-

ный продукт дополнительно очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-10% для получения (1aS,7bR)-5-{2-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)-этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,018 г) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,95 (1H, dd), 7,07 (2H, s), 6,95 (1H, dd), 6,91 (1H, dt), 4.38 (1H, d), 3,79 (1H, d), 3,42 (2H, q), 3,35 (2H, q), 3,21-3,05 (4H, m), 3,04-2,88 (4H, m), 2,79 (2H, m), 1,86 (1H, dt), 1,66 (1H, m), 1,22 (3H, t), 1,06 (1H, q), 0,93 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 2,95 (M+H) 504.

Пример 40. (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Азетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

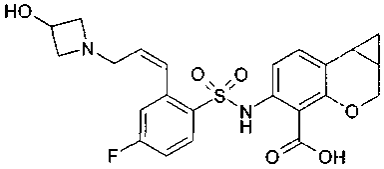


Получили по такому же способу, как пример 33, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[(Z)-3-(азетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 76).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,8-11,1 (1H, br s), 7,51 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,17 (1H, dt), 7,10 (2H, m), 7,00 (1H, d), 5,90 (1H, m), 4,12 (1H, d), 3,96 (4H, m), 3,74 (2H, m), 3,52 (1H, d), 2,27 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,69 (1H, m), 0,90 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,26 (M+H) 459.

Пример 41. (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(3-Гидроксиазетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

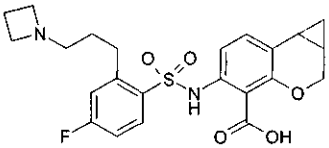


Получили по такому же способу, как пример 33, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[(Z)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)проп[-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 77).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,8-11,2 (1H, br s), 7,53 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,17 (1H, dt), 7,09 (2H, m), 6,97 (1H, d), 5,90 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,18 (2H, m), 4,12 (1H, d), 3,69 (4H, m), 3,52 (1H, d), 1,87 (1H, m), 1,69 (1H, m), 0,89 (1H, m), 0,70 (1H, m).

ЖХМС (Способ C), время удерживания 3,18 (M+H) 475.

Пример 42. (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Азетидин-1-ил)пропил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопрола[c]хромен-4-карбоновая кислота

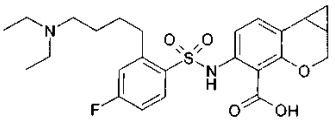


Раствор (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромев -4-карбоновой кислоты (пример 40, 0,03 г) в метаноле обработали, под атмосферой азота, палладием на углероде (10%, 0,01 г). Азот заменили водородом и перемешивали смесь под атмосферой водорода в течение ночи. Смесь отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-ил)пропил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,019 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,76 (1H, dd), 7,20 (1H, dd), 7,09 (1H, dt), 7,05 (1H, d), 6,99 (1H, d) 4,15 (1H, d), 3,97 (2H, m) 3,56 (1H, d), 3,14 (2H, m), 2,99 (4H, m), 2,29 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,81-1,64 (3H, m), 0,88 (1H, m), 0,69 (1H, m).

^{1}H ЖХМС (способ C), время удерживания 3,20 (M+H) 461.

Пример 43. (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-Диэтиламинобутил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



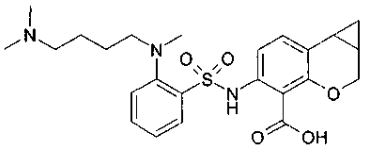
Получили по такому же способу, как пример 42, исходя из (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-

1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (пример 36), в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,0-11,6 (1H, br s), 7,82 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 7,08 (1H, dt), 7,02 (1H, d), 6,96 (1H, d), 4,14 (1H, d), 3,55 (1H, d), 2,99 (8H, m), 1,83 (1H, m), 1,65 (5H, m), 1,14 (6H, t), 0,85 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,45 (M+H) 491.

Пример 44. (1aRS,7bSR)-5-{2-[N-(4-Диметиламинобутил)-N-метиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

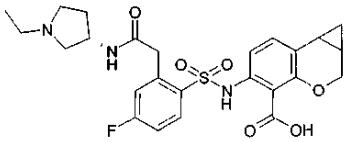


Смесь (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67, 0,1 г), N-(4-диметиламинобутил)-N-метиламина (промежуточное соединение 78, 1,07 г) и триэтиламина (0,42 г) в NMP (6 мл) перемешивали и нагревали в закрытой пробирке при 150°C в течение 3 дней. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ (10%), с последующей повторной очисткой ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[N-(4-диметиламинобутил)-N-метиламино]-бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,03 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,81 (1H, dd), 7,54 (1H, dt), 7,41 (1H, dd), 7,21 (1H, dt), 6,94 (1H, d), 6,85 (1H, d), 4,12 (1H, d), 3,55 (1H, d), 2,96 (2H, t), 2,85 (2H, t), 2,64 (6H, s), 2,49 (3H, s), 1,83 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,63 (3H, m), 0,87 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,37 (M+H) 474.

Пример 45. (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

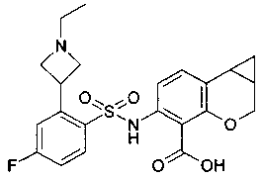


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 80, 0,148 г) и гидроксида лития моногидрата (0,168 г) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 40 мин. После охлаждения смесь разбавили метанолом, подкислили муравьиной кислотой и упарили in vacuo. Остаток растерли с 10% метанола в ДХМ и отфильтровали. Фильтрат упарили in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-20%. Полученное твердое вещество растерли с эфиром и отфильтровали для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,091 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 9,56 (0,5H, br, d), 9,48 (0,5H, br, d), 7,59 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,16 (2H, m), 7,06 (1H, t), 4,46 (1H, br, q), 4,13 (1H, d), 3,92 (1H, dd), 3,70 (1H, m), 3,65 (1H, d), 3,58 (1H, br, m), 2,95-3,25 (6H, m), 2,40 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,76 (1H, m), 1,20 (3H, t), 0,97 (1H, m), 0,78 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,04 (M+H) 518.

Пример 46. (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-Этилазетидин-3-ил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



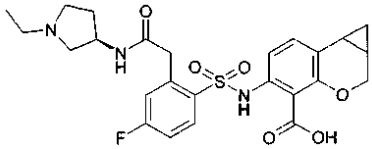
Получили по такому же способу, как пример 45, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилазетидин-3-ил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 86), в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,91 (1H, dd), 7,64 (1H, dd), 7,24 (1H,dt), 6,96 (1H, d), 6,66 (1H, d), 4,79 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,15 (2H, br, t), 3,89 (2H, br, m), 3,62 (1H, d), 3,06 (2H, q), 1,83 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,05 (3H, t), 0,88 (1H, m), 0,72 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 2,99 (M+H) 447.

Пример 47. (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-Этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсуль-

фониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

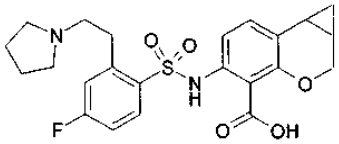


Получили по такому же способу, как пример 45, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопрола[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 92), в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,30 (0,5H, br, s), 10,25 (0,5H, br, s), 9,88 (1H, br, s), 7,52 (1H, m), 7,18-7,41 (3H, m), 6,75 (1H, m), 4,83 (0,5H, m), 4,70 (0,5H, m), 4,17 (1,5H, m), 3,84-4,10 (1,5H, m), 3,60-3,86 (3H, m), 3,45 (0,5H, d), 3,31 (0,5H, m), 3,13 (0,5H, m), 2,98 (0,5H, m), 2,83 (2H, m), 2,46 (1H, m), 2,29 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,67 (1H, q), 1,40 (3H, t), 1,13 (0,5H, m), 1,07 (0,5H, m),0,97 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,03 (M+H) 518.

Пример 48. (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(Пирролидин-1-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

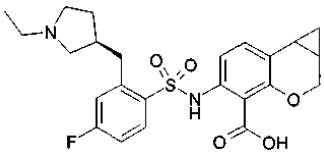


Получили по такому же способу, как пример 39, исходя из (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-винилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 74) и пирролидина, в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,84 (1H, dd), 7,26 (1H, dd), 7,17 (1H, dt), 7,02 (1H, d), 6,74 (1H, d), 4,16 (1H, d), 3,59 (1H, d), 3,36-3,20 (8H, m), 1,91 (4H, m), 1,85 (1H, m), 1,69 (1H, m), 0,89 (1H, m), 0,70 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,12 (M+H) 461.

Пример 49. (1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-Этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Гидроксид лития (0,111 г) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 95, 0,13 г) в смеси диоксана (4 мл) и воды (1 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 85°C в течение ночи. После охлаждения смесь отфильтровали, а фильтрат подкислили добавлением 10% водной лимонной кислоты (1 мл), а затем экстрагировали ДХМ. Органический экстракт высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток растерли с диэтиловым эфиром, и собрали твердое вещество фильтрацией для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,085 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,81 (1H, dd), 7,28 (1H, dd), 7,16 (1H, dt), 7,11 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 4,20 (1H, dd), 3,60 (1H, t), 3,48-2,98 (9H, br m), 2,25 (1H, m), 1,91 (1H, dt), 1,73 (2H, m), 1,23 (3H, t), 0,93 (1H, dt), 0,75 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,21 (M+H) 475.

Примеры 50 и 51. Разделение энантиомеров из примера 49.

Образец из примера 49 подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IC, 10×250 мм, размер частиц 5 микрон.

Растворитель для элюирования: метил-трет-бутиловый эфир:изопропанол:ДХМ (10:15:00:75).

Пример 50. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на аналитической колонке (4,6×250 мм): 30,0 мин, э.и. >99%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,81 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 7,15 (1H, dt), 7,10 (1H, d), 7,01 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,23-3,11 (6H, m), 3,11-3,06 (3H, m), 2,25 (1H, m), 1,91 (1H, dt), 1,73 (2H, m), 1,22 (3H, t), 0,92 (1H, dt), 0,73 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,25 (M+H) 475.

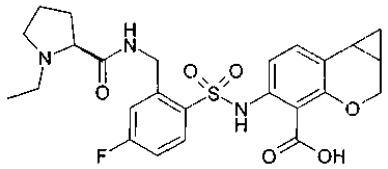
Пример 51. Второй элюированный энантиомер: время удерживания на анатилической колонке 40,0 мин, э.и. >99%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,80 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 7,15 (1H, dt), 7,10 (1H, d), 7,03 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,61 (1H, d), 3,48-2,97 (9H, br m), 2,27 (1H, m), 1,91 (1H, dt), 1,71 (2H, m), 1,23 (3H, t), 0,93 (1H, dt), 0,74

(1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,23 (M+H) 475.

Пример 52. (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Этилпирролидин-2-ил)карбониламинометил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

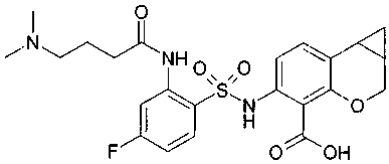


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламинометил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 101, 0,212 г) и гидроксида лития (0,05 г) в диоксане (5,5 мл) и воде (2,5 мл) облучали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь разбавили водой, подкислили муравьиной кислотой до pH 5 и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью метанола и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 35-75%, для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламинометил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,064 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,8-9,6 (1H, br s), 8,90 (1H, br t), 7,71 (1H, m), 7,20 (3H, m), 6,86 (1H, m), 4,88 (2H, m), 4,37 (1H, dd), 3,85 (1H, dt), 3,61 (1H, m), 3,43 (1H, m), 2,97 (1H, m), 2,77 (2H, m), 2,23 (2H, m), 2,03 (1H, m), 1,91 (2H, m), 1,69 (1H, m), 1,18 (3H, q), 1,01 (2H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,09 (M+H) 518.

Пример 53. (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-Диметиламинобутириламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

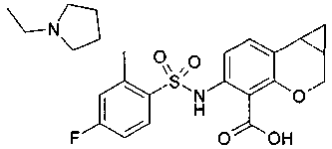


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутирил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 108, 0,2 г), карбоната калия (0,22 г), 1H-пиразол-3-амина (0,34 г) и йодида лития (1,07 г) в ДМФ (10 мл) облучали в микроволновом реакторе при 150°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь разбавили метанолом и подкислили до pH 3 муравьиной кислотой, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ (5%). Полученный продукт очистили ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинобутирил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,03 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,95 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 6,96 (1H, d), 6,95 (1H, dt), 6,79 (1H, d), 4,13 (1H, d), 3,56 (1H, d), 3,04 (2H, t), 2,68 (6H, s), 2,56 (2H, t), 1,94 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,64 (1H, m), 0,84 (1H, m), 0,66 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,12 (M+H) 492.

Пример 54. (1aRS,7bSR)-5-[2-((S)-1-Этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

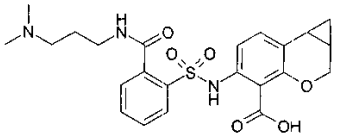


Получили по такому же способу, как пример 49, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 113).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,81 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 7,15 (1H, dt), 7,10 (1H, d), 7,02 (1H, dd), 4,19 (1H, dd), 3,56 (1H, t), 3,23-3,11 (6H, m), 3,11-3,06 (3H, m), 2,25 (1H, m), 1,91 (1H, dt), 1,73 (2H, m), 1,22 (3H, t), 0,92 (1H, dt), 0,73 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,21 (M+H) 475.

Пример 55. (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-Диметиламинопропилкарбамоил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота

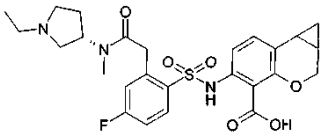


Раствор трет-бутил (1aRS,7bSR)-5-{2-[N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламинопропил)карбамоил]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 119, 0,03 г) в трифторуксусной кислоте (5 мл) перемешивали и нагревали при 30°C в течение ночи. Смесь упарили до сухости, а остаток очистили ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропилкарбамоил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,013 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,61 (1H, br t), 7,73 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,43 (2H, m), 6,97 (1H, d), 6,82 (1H, d), 4,14 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,26 (2H, m), 3,04 (2H, t), 2,60 (6H, s), 1,85 (3H, m), 1,67 (1H, m), 0,87 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 2,79 (M+H) 473.

Пример 56. (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-Этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

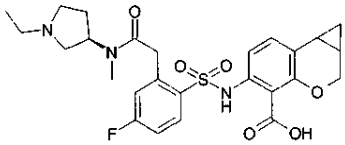


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-(S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 126, 0,047 г) и гидроксида лития моногидрата (0,168 г) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 40 мин. После охлаждения смесь разбавили метанолом, подкислили муравьиной кислотой и упарили in vacuo. Остаток растерли с 10% метанола в ДХМ, отфильтровали, а фильтрат упарили in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-40%. Полученное твердое вещество растерли с этилацетатом и отфильтровали для получения (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,022 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6 при 80°C) δ: 7,83 (1H, t), 7,12 (1H, dt), 7,08 (1H, d), 7,01 (1H, d), 6,84 (1H, m), 4,61 (1H, br, s), 4,19 (1H, d), 4,12 (2H, s), 3,73 (1H. d), 2,71-3,18 (7H, br, m), 2,94 (3H, s), 1,85-2,15 (3H, m), 1,72 (1H, m), 1,17 (3H, t), 0,95 (1H, m), 0,78 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,08 (M+H) 532.

Пример 57. (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

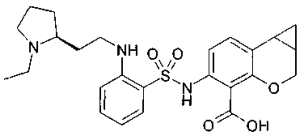


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)метилкарбамоил]-N-метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 131, 0,076 г) и гидроксида лития моногидрата (0,168 г) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 40 мин. После охлаждения смесь разбавили метанолом, подкислили муравьиной кислотой и упарили in vacuo. Остаток растерли с 10% метанола в ДХМ, отфильтровали, а фильтрат упарили in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-40%. Полученное твердое вещество растерли с этилацетатом и отфильтровали для получения (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a.2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,028 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6 при 80°C) δ: 7,83 (1H, t), 7,12 (1H, dt), 7,08 (1H, d), 7,01 (1H, d), 6,84 (1H, m), 4,61 (1H, br, s), 4,19 (1H, d), 4,12 (2H, s), 3,73 (1H, d), 2,71-3,18 (7H, br, m), 2,94 (3H, s), 1,85-2,15 (3H, m), 1,72 (1H, m), 1,17 (3H, t), 0,95 (1H, m), 0,78 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,08 (M+H) 532.

Пример 58. (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-Этилпирролидин-2-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

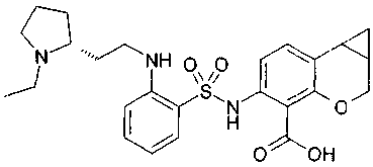


Смесь (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67, 0,1 г), 2-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этиламина (промежуточное соединение 136, 0,5 г) и триэтиламина (0,5 мл) перемешивали и нагревали в закрытой пробирке при 140°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ (10%). Остаток повторно очистили ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,022 г) в виде белого твердого вещества.

NMR (ДМСО-d_6) δ: 7,47 (1H, m), 7,25 (1H, t), 6,92 (1H, d). 6,89 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,53 (1H, dt),6,0-5,3 (1H, br s), 4,11 (1H, dd), 3,53 (1H, t), 3,33-2,80 (7H, m), 2,19 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,17 (3H, t), 0,84 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,34 (M+H) 486.

Пример 59. (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Этилпирролидин-2-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

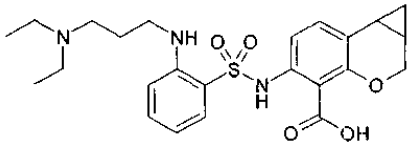


Получили по такому же способу, как пример 58, исходя из (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-теграгидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67) и 2-((R)-1-этилпирролидин-2-ил)этиламина (промежуточное соединение 141).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,47 (1H, m), 7,25 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,90 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,53 (1H, dt), 6,0-5,4 (1H, br s), 4,12 (1H, dd), 3,53 (1H, t), 3,35-2,85 (7H, m), 2,20 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,18 (3H, t), 0,84 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (Способ C), время удерживания 3,32 (M+H) 486.

Пример 60. (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-N,N,-Диэтиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

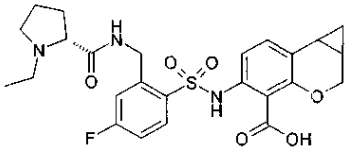


3-Диэтиламинопропиламин (0,975 г) добавили к раствору (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 67, 0,091 г) в NMP (3 мл) и нагревали смесь при 140°C в закрытой пробирке в течение 36 ч. После охлаждения смесь разбавили водой (2 мл) и очистили раствор препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью метанола и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 10-98%, для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диэтиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,039 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,45 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,04 (2H, m), 6,74 (1H, d), 6,51 (1H, t), 6,17 (1H, br s), 4,16 (1H, d), 3,57 (1H, d), 3,54-2,97 (8H, br m), 1,87 (1H, dt), 1,81-1,63 (3H, m), 1,15 (6H, t), 0,89 (1H, m), 0,72 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,31 (M+H) 474.

Пример 61. (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-Этилпирролидин-2-ил)карбониламино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



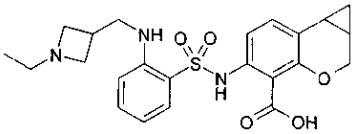
Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 146, 0,120 г) и гидроксида лития моногидрата (0,095 г) суспендировали в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 110°C в течение 22,5 ч. После охлаждения летучие вещества удалили in vacuo, а остаток подкислили добавлением водного раствора лимонной кислоты (10%) и экстраги-

ровали ДХМ. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью метанола и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 10-98%, для получения (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,043 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,77 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,22 (1H, td), 7,12 (1H dd), 7,08 (1H, d), 6,16 (1H, dd), 4,73 (2H, d), 4,24 (1H, d), 3,67 (1H, d), 3,54 (1H, br s), 3,37-3,28 (1H, m), 2,93-2,80 (1H, m), 2,80-2,61 (2H, m), 2,30-2,20 (1H, m), 1,95-1,70 (5H, m), 1,08 (3H, t), 0,95 (1H, dt), 0,76 (1H, q).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,09 (M+H) 518.

Пример 62. (1aRS,7bSR)-5-{2-[(1-Этилазетидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

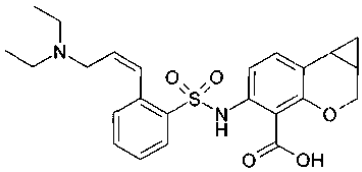


Смесь (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 67, 0,07 г) и (1-этилазетидин-3-ил)метиламина (Промежуточное соединение 149, 0,7 г) в ДМСО (1,4 мл) равномерно разделили на 7 пробирок для микроволновых реакций, и каждую облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 4 ч. После охлаждения объединенную смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ (10%). Продукт повторно очистили ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[(1-этилазетидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,012 г) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,34 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,04 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,74 (1H, d), 6,49 (1H, t), 6,34 (1H, br s), 4,10 (1H, d), 3,75-3,55 (4H, m), 3,18 (1H, br m), 3,03 (1H, br m), 2,88 (2H, m), 2,32 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,19 (1H, m), 0,98 (3H, t), 0,86 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,21 (M+H) 457.

Примеры 63 и 64. (1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-Диэтиламинопроп-1-енил)бензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидропиклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота и (1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 153, 0,495 г) и гидроксида лития моногидрата (0,442 г) суспендировали в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 80°C в течение 12,5 ч. После охлаждения летучие вещества удалили in vacuo, а остаток подкислили добавлением водного раствора лимонной кислоты (10%) и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 35-70%, для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэти ламинопроп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,147 г) в виде белого твердого вещества.

Этот материал подвергли хиральному разделению с использованием колонки ChiralPak IC, 4,6×250 мм, размер частиц 5 микрон. Растворитель для элюирования: абсолютный этанол.

Пример 63. Первый элюированный энантиомер: время удерживания на указанной выше колонке: 25,71 мин, э.и. >99%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,65 (1H, dd), 7,60 (1H. td), 7,44-7,37 (2H, m), 7,28 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,15-6,05 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,77-3,67 (2H, m), 3,56 (1H, d), 3,13-3,03 (4H, m), 1,90 (1H, dt), 1,71 (1H, q), 1,12 (6H, t), 0,92 (1H, dt), 0,72 (1H, q).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,20 (M+H) 457.

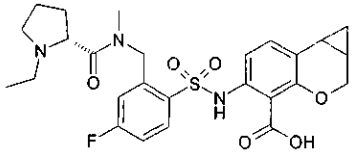
Пример 64. Второй элюированный энантиомер: время удерживания на указанной выше колонке 35,51 мин, э.и. 99%.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,65 (1H, dd), 7,60 (1H, td), 7,43-7,38 (2H, m), 7,28 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,16-6,07 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,77-3,67 (2H, m), 3,56 (1H, d), 3,09 (4H, q), 1,91 (1H, dt), 1,71 (1H, q), 1,12 (6H, t), 0,93 (1H, dt), 0,72 (1H, q).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,20 (M+H) 457.

Пример 65. (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-Этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-

фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

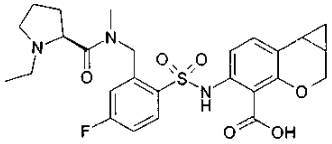


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 155, 0,177 г) и гидроксида лития моногидрата (0,136 г) в диоксане (5 мл) и воде (2 мл) перемешивали и нагревали при 100°C в течение 19,5 ч. После охлаждения смесь упарили до сухости, а остаток подкислили добавлением водного раствора лимонной кислоты (10%). Полученное твердое вещество собрали фильтрацией, промыли водой и высушили под вакуумом при 40°C. Твердое вещество очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью метанола и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 10-98%, для получения (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,053 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,93-7,78 (1H, m), 7,17 (1H, m), 6,99 (0,5H, m), 6,95 (0,5H, d), 6,90-6,76 (1,5H, m), 6,69 (0,5H, dd), 5,02 (1,5H, m), 4,86 (0,5H, dd), 4,61-4,44 (1H, br s), 4,15 (1H, dd), 3,55 (3H, m), 3,11 (2H, m), 2,90 (3H, 2s), 2,06-1,54 (6H, m), 1,18-1,05 (4H, m), 0,84 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,14 (M+H) 532.

Пример 66. (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-Этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

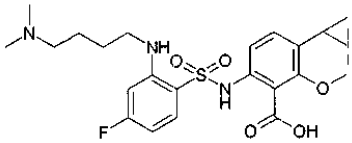


Получили по такому же способу, как пример 65, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензол-сульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 160), в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ 7,94-7,76 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,02-6,92 (1H, m), 6,92-6,76 (1,5H, m), 6,68 (0,5H, m), 5,02 (1,5H, m), 4,86 (0,5H, dd), 4,65-4,49 (1H, br s), 4,15 (1H, dd), 3,55 (3H, m), 3,14 (2H, m), 2,91 (3H, 2s), 2,07-1,59 (6H, m), 1,13 (4H, m), 0,85 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,15 (M+H) 532.

Пример 67. (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-Диметиламинобутиламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

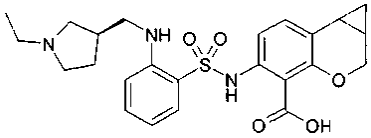


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 161, 0,485 г) и гидроксида лития моногидрата (0,505 г) в диоксане (9 мл) и воде (3 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 45 мин. После охлаждения смесь разбавили метанолом, подкислили муравьиной кислотой и упарили in vacuo. Остаток растерли с 20% метанола в ДХМ, отфильтровали, а фильтрат упарили in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-20%. Полученное твердое вещество растерли с этилацетатом и отфильтровали для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,215 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,52 (2H, br, s), 7,65 (1H, dd), 7,08 (2H, q), 6,56 (1H, dd), 6,39 (1H, dt), 5,98 (1H, m), 4,20 (1H, d), 3,59 (1H, d), 3,22 (2H, q), 2,98 (2H, m), 2,75 (6H, s), 1,91 (1H, m), 1,81 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,58 (2H, m), 0,92 (1H, m), 0,76 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,43 (M+H) 478.

Пример 68. (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-Этилпирролидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

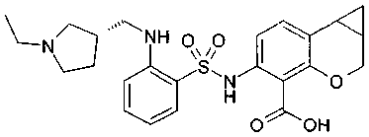


Раствор (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67, 0,105 г), ((R)-1-этилпирролидин-3-ил)метиламина (промежуточное соединение 163, 0,5 г) и триэтиламина (0,5 г) в ДМСО (1 мл) перемешивали и нагревали при 140°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ (5%). Продукт очистили ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,03 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,38 (1H, dd), 7,24 (1H, t), 7,06 (2H, s), 6,81 (1H, d), 6,49 (1H, t), 6,14 (1H, br s), 4,13 (1H, dd), 3,54 (2H, m), 3,25 (2H, m) 3,07 (4H, m), 2,82 (1H, m), 2,63 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,71-1,46 (2H, m), 1,19 (3H, m), 0,87 (1H, m), 0,70 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,31 (M+H) 472.

Пример 69. (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Этилпирролидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

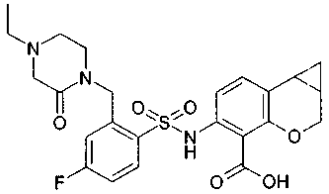


Раствор (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение 67, 0,08 г) и ((S)-1-этилпирролидин-3-ил)метиламина (промежуточное соединение 169, 0,8 г) в ДМСО (0,2 мл) перемешивали и нагревали при 120°C в течение 24 ч. После охлаждения смесь разбавили метанолом и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,03 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,37 (1H, dd), 7,24 (1H, t), 7,05 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,48 (1H, t), 6,13 (1H, br s), 4,13 (1H, dd), 3,54 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,05 (4H, m), 2,82 (1H. m), 2,62 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,71-1,46 (2H, m), 1,18 (3H, m), 0,86 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,25 (M+H) 472.

Пример 70. (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-Этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

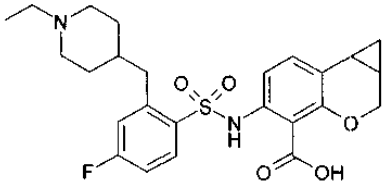


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 173, 0,28 г) и гидроксида лития моногидрата (0,126 г) в диоксане (9 мл) и воде (3 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь разбавили метанолом, подкислили муравьиной кислотой и упарили in vacuo. Остаток растерли с 20% метанола в ДХМ, отфильтровали, а фильтрат упарили in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-20%. Полученное твердое вещество растерли с эфиром и отфильтровали для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,176 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,28 (1H, br, s), 8,02 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,23 (1H, d), 6,98 (2H, m), 4,98 (2H, q), 4,57 (1H, d), 4,04 (1H, d), 3,36 (2H, t), 3,30 (2H, s), 2,72 (2H, t), 2,51 (2H, q), 1,96 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,11 (4H, m), 1,03 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 2,96 (M+H) 504.

Пример 71. (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-Этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



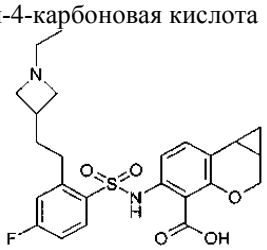
Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (промежуточное соединение 177, 0,279 г) и гидроксид

лития моногидрат (0,233 г) суспендировали в диоксане (7 мл) и воде (3 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 80°С в течение 25 ч. Добавили дополнительное количество гидроксида лития моногидрата (0,116 г) и продолжали нагревание смеси в течение 18 ч. После охлаждения летучие вещества удалили in vacuo, остаток подкислили добавлением водного раствора лимонной кислоты (10%) и насытили хлоридом натрия. Смесь экстрагировали ДХМ, а органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ (С18), элюируя смесью метанола и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 10-98%. для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбенюлсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,117 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,99 (1Н, dd), 7,22-7,14 (2Н, m), 6,99 (1Н, d), 6,76 (1Н, d), 4,20 (1Н, d), 3,60 (1Н, d), 3,34 (2Н, d), 3,02-2,88 (4Н, m), 2,71 (2Н, br s), 1,99 (1Н, br s), 1,84 (1Н, dt), 1,74-1,62 (3Н, m), 1,56-1,40 (2Н, m), 1,18 (3Н, t), 0,89 (1Н, d1), 0,73 (1Н, q).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,22 (М+Н) 489.

Пример 72. (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

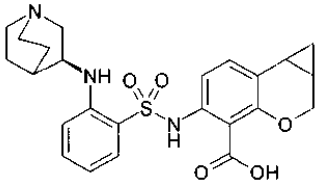


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен -4-карбоксилата (промежуточное соединение 183, 0,306 г) и гидроксида лития моногидрата (0,421 г) в диоксане (7,5 мл) и воде (2,5 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130°С в течение 45 мин. После охлаждения смесь разбавили метанолом, подкислили муравьиной кислотой и упарили in vacuo. Остаток растерли с 20% метанола в ДХМ, отфильтровали, а фильтрат упарили in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-30%. Полученное твердое вещество растерли с эфиром и отфильтровали для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(1-этил-азетидин-3-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,241 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,92 (1Н, br, s), 7,35 (1Н, dd), 7,22 (1Н, dt), 7,17 (1Н, d), 6,78 (1Н, br, s), 4,27 (1Н, d), 4,05 (2Н, m), 3,78 (2Н, br, s), 3,70 (1Н, d), 3,17 (2Н, q), 2,86 (2Н, br, s), 2,70 (1Н, br, s), 1,95 (1Н, m), 1,84 (2Н, m), 1,75 (1Н, m), 1,11 (3Н, t), 0,98 (1Н, m), 0,76 (1Н, m).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,36 (М+Н) 475.

Пример 73. (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

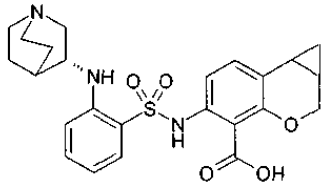


Раствор (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67, 0,6 г) и (S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламина (6,0 г) в ДМСО (6 мл) перемешивали и нагревали в закрытом сосуде при 140°С в течение 22 ч. После охлаждения смесь разбавили метанолом и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили ВЭЖХ (С18) для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,107 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,58 (1Н, ddd), 7,25 (1Н, t), 6,94 (1Н, dd), 6,76 (2Н, t), 6,62 (2Н, m), 6,06 (1Н, d), 4,14 (1Н, t), 3,86 (1Н, br s), 3,57 (3Н, m), 3,16-2,87 (4Н, m), 2,12 (1Н, m), 2,01 (1Н, m), 1,82 (3Н, m), 1,65 (2Н, m), 0,83 (1Н, m), 0,67 (1Н, m).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,16 (М+Н) 470.

Пример 74. (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

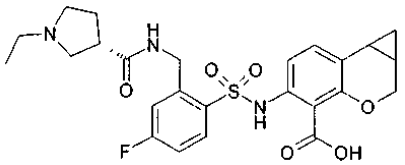


Получили по такому же способу, как пример 73, исходя из (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67) и (R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-иламина.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,58 (1H, ddd), 7,25 (1H, t), 6,94 (1H, dd), 6,76 (2H, t), 6,62 (2H, m), 6,07 (1H, d), 4,13 (1H, t), 3,86 (1H, br s), 3,57 (3H, m), 3,16-2,87 (4H, m), 2,12 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,83 (3H, m), 1,64 (2H, m), 0,83 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,15 (M+H) 470.

Пример 75. (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-Этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

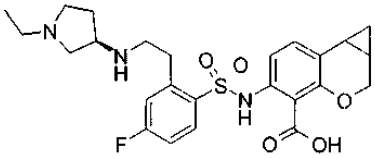


Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (промежуточное соединение 188, 0,190 г) и гидроксид лития моногидрат (0,150 г) суспендировали в диоксане (5 мл) и воде (5 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 100°C в течение 18,5 ч. После охлаждения летучие вещества удалили in vacuo, а остаток подкислили добавлением водного раствора лимонной кислоты (10%) и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 25-60%, для получения (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,092 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,78 (1H, q), 7,89-7,82 (1H, m), 7,19 (1H, td), 7,12 (1H, dt), 7,02 (1H, dd), 6,75 (1H, dd), 4,74 (2H, d), 4,19 (1H, d), 3,62 (1H, dt), 3,50-3,15 (5H, m), 3,10 (2H, q), 2,35-2,23 (1H, m), 2,10-1,99 (1H, m), 1,86 (1H, dt), 1,75-1,67 (1H, m), 1,20 (3H, t), 0,90 (1H, dt), 0,73 (1H, q).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,01 (M+H) 518.

Пример 76. (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Этилпирролидин-3-иламино)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

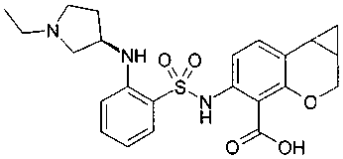


Раствор (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-винилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 74, 0,150 г) и (R)-1-этилпирролидин-3-иламина (промежуточное соединение 193, 0,25 г) в этиленгликоле (1 мл) облучали в микроволновом реакторе при 200°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь разбавили водой и загрузили на картридж SCX-2 SPE, затем промыли водой, метанолом и 2 M раствором аммиака в метаноле. Щелочные фракции объединили и упарили до сухости. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью метанола и воды, содержащей 0,1% аммиака, с градиентом 10-98%. Затем дополнительно очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 10-60%, для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-иламино)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,005 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,86 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,31 (1H, dt), 7,27 (1H, d), 6,59 (1H, d), 4,31 (1H, d), 4,18-3,97 (1,5H, br), 3,82-3,64 (1,5H, br), 3,79 (1H, d), 3,33-3,20 (8H, br), 2,31 (1H, br s), 2,04 (1H, m), 1,84 (1H, q), 1,26 (4H, t), 1,07 (1H, m), 0,86 (1H, q).

ЖХМС (способ C), время удерживания 2,60 (M+H) 503,9.

Пример 77. (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



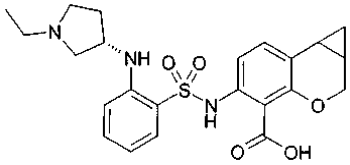
Раствор (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67, 0,13 г) и (R)-1-этилпирролидин-3-иламина (промежуточное соединение 193, 1,22 г) в ДМСО (0,7 мл) перемешивали и нагревали в закрытом сосуде при

120°C в течение 22 ч. После охлаждения смесь разбавили метанолом и концентрировали под вакуумом. Остаток очистили ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,107 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,32 (2H, m), 7,04 (1H, d), 6,98 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,60 (1H, t), 5,55 (1H, br s), 4,18 (1H, br s), 4,11 (1H, t), 3,78 (1H, br s), 3,66-3,48 (2H, m), 3,18-2,94 (4H, m), 2,54 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,22 (3H, t), 0,86 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,40 (M+H) 458.

Пример 78. (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Этилпирролидин-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

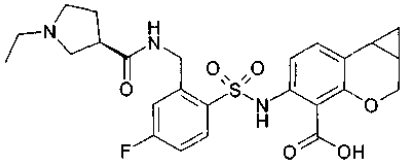


Получили по такому же способу, как пример 77, исходя из (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67) и (S)-1-этилпирролидин-3-иламина (промежуточное соединение 194).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,32 (2H, m), 7,05 (1H, d), 6,98 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,60 (1H, t), 5,54 (1H, br s), 4,20 (1H, br s), 4,11 (1H, t), 3,80 (1H, br s), 3,69-3,48 (2H, m), 3,19-2,96 (4H, m), 2,56 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,22 (3H, t), 0,87 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,40 (M+H) 458.

Пример 79. (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-Этилпирролидин-3-илкарбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

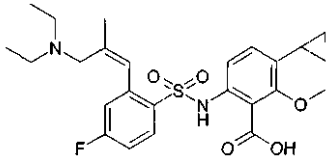


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-3-илкарбонил)амино]метил}-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилага (промежуточное соединение 195, 0,215 г) и гидроксида лития моногидрата (0,170 г) суспендировали в диоксане (5 мл) и воде (5 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 80°C в течение 21 ч. Температуру повысили до 100°C и перемешивали, и нагревали смесь при этой температуре в течение 2,5 ч. Добавили дополнительное количество гидроксида лития моногидрата (0,05 г) и перемешивали, и нагревали смесь при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения летучие вещества удалили in vacuo, а остаток подкислили добавлением водного раствора лимонной кислоты (10%) и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 25-60%, для получения (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-3-илкарбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,103 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,78 (1H, q), 7,89-7,83 (1H, m), 7,18 (1H, td), 7,11 (1H, dt), 7,01 (1H, dd), 6,76 (1H, dd), 4,74 (2H, d), 4,19 (1H, d), 3,61 (1H, dt), 3,46-3,12 (5H, m), 3,07 (2H, q), 2,34-2,22 (1H, m), 2,10-1,98 (1H, m), 1,86 (1H, dt), 1,70 (1H, q), 1,19 (3H, t), 0,90 (1H, dt), 0,73 (1H, q).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,04 (M+H) 518.

Пример 80. (1aRS,7bSR)5-[2-((Z)-3-Диэтиламино-2-метилпроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a.2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



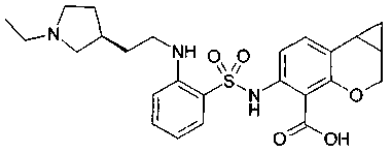
Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[2-(Z)-3-диэтиламино-2-метилпроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]-N-метоксикарбониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 200, 0,264 г) и гидроксида лития моногидрата (0,505 г) в диоксане (9 мл) и воде (3 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 40 мин. После охлаждения смесь разбавили метанолом, подкислили муравьиной кислотой и упарили in vacuo, затем перегнали азеотропной перегонкой со смесью этанола и толуола. Остаток растерли с 15% метанола в ДХМ, отфильтровали, а фильтрат упарили in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с

градиентом 0-40%. Полученное твердое вещество растерли с эфиром и отфильтровали для получения (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламино-2-метилпроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,202 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,95 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,14 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 6,92 (1H, s), 6,64 (1H, d), 4,25 (1H, d), 3,64 (1H, d), 3,36 (2H, br, s), 2,63 (4H, q), 1,96 (3H, s), 1,90 (1H, m), 1,74 (1H, m), 0,93 (1H, m), 0,86 (6H, t), 0,75 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,27 (M+H) 489.

Пример 81. (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

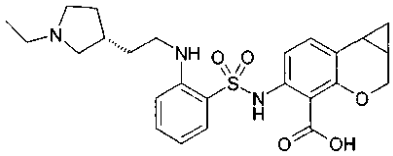


Смесь (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67, 0,2 г) и 2-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)этиламина (промежуточное соединение 203, 2,0 г) в ДМСО (2 мл) разделили между двумя закрытыми пробирками, и каждую перемешивали и нагревали при 130°C в течение 24 ч. После охлаждения объединенную смесь разбавили метанолом, а затем концентрировали под вакуумом. Остаток очистили ВЭЖХ (C18) для получения (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,125 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,62 (1H, dt), 7,29 (1H, dt), 7,02 (2H, 2s), 6,70 (1H, d), 6,58 (1H, t), 5,84 (1H, br m), 4,14 (1H, d), 3,54 (1H, d), 3,36 (1H, m), 3,18 (3H, m), 3,06 (4H, m), 2,59 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,80-1,49 (4H, m), 1,19 (3H, q), 0,85 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,35 (M+H) 486.

Пример 82. (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-Этилпирролидин-3-ил)этиламино]бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

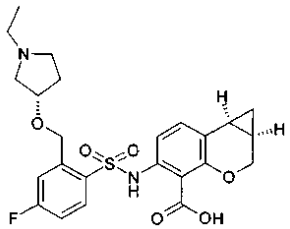


Получили по такому же способу, как пример 58, исходя из (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 67) и 2-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)этиламина (промежуточное соединение 208).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,62 (1H, dt), 7,29 (1H, dt), 7,02 (2H, 2s), 6,70 (1H, d), 6,57 (1H, t), 5,84 (1H, br m), 4,14 (1H, d), 3,54 (1H, d), 3,36 (1H m), 3,17 (3H, m), 3,06 (4H, m), 2,57 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,80-1,49 (4H, m), 1,19 (3H, q), 0,85 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,34 (M+H) 486.

Пример 83. (1aR,7bS)-5-[2-((S)-1-Этилпирролидин-3-илоксиметил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



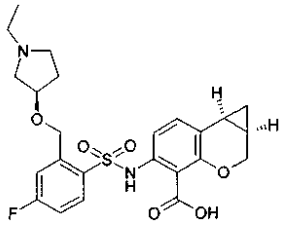
Смесь метил (1aR,7bS)-5-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-илоксиметил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 213, 0,217 г) и гидроксида лития моногидрата (0,168 г) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 40 мин. После охлаждения смесь разбавили метанолом, подкислили муравьиной кислотой и упарили in vacuo, и перегнали азеотропной перегонкой со смесью толуола и этанола. Остаток растерли с 15% метанола в ДХМ, отфильтровали, а фильтрат упарили in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-20%. Полученное твердое вещество растерли с эфиром и этилацетатом, и отфильтровали для получения (1aR,7bS)-5-[2-((S)-1-этилгирролидин-3-илоксиметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,136 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 6,83 (1H, dt), 4,87 (1H, br, d), 4,73 (1H, br, d), 4,36 (2H, br, m), 4,19 (1H, d), 3,88 (1H, m), 3,84 (1H, d), 3,38 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,86 (1H,

m), 2,75 (1H, m), 2,26-2,45 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,39 (3H, t), 0,90 (2H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,25 (M+H) 491.

Пример 84. (1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-Этилпирролидин-3-илоксиметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

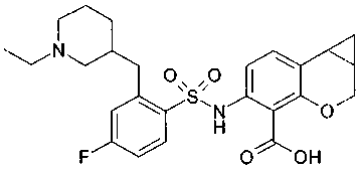


Получили по такому же способу, как пример 83, исходя из метил (1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илоксиметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 217).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,83 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,20 (1H, dt), 7,07 (1H, d), 7,03 (1H, d), 4,99 (1H, d), 4,49 (2H, d), 4,19 (2H, d), 3,57 (2H, d), 2,93-3,30 (4H, m), 2,34 (1H, m), 2,13 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,29 (3H, t), 0,92 (1H, m), 0,75 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,25 (M+H) 491.

Пример 85. (1aR,7bS)-5-[2-(1-Этилпиперидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

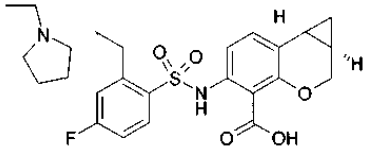


Смесь метил (1aR,7bS))-5-[2-(1-этилпиперидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 221, 0,071 г) и гидроксида лития моногидрата (0,059 г) суспендировали в диоксане (5 мл) и воде (2 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 100°C в течение 25 ч. Добавили дополнительное количество гидроксида лития моногидрата (0,116 г) и нагревали смесь при 100°C еще 18 ч. После охлаждения летучие вещества удалили in vacuo, а остаток подкислили добавлением водного раствора лимонной кислоты (10%) и насытили хлоридом натрия. Смесь экстрагировали ДХМ, а органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 25-60%, для получения (1aR,7bS)-5-[2-(1-этилпиперидин-3-илмегил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,032 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,01-7,91 (1H, m), 7,26-7,18 (2H, m), 7,10-7,00 (2H, m), 4,22-4,17 (1H, m), 3,61 (1H, d), 3,45-2,92 (5H, m), 3,02-2,88 (4H, m), 1,94-1,85 (1H, m), 1,80-1,65 (3H, m), 1,65-1,50 (1H, m), 1,30-1,14 (4H, m), 0,97-0,87 (1H, m), 0,77-0,68 (1H, m).

ЖХМС (способ C), время удерживания 3,21 (M+H) 489.

Пример 86. (1aR,7bS)-5-{2-[2-((R)-1-Этилпирролидин-2-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота

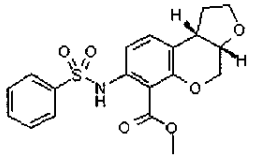


Гидроксид лития (0,22 г) добавили к раствору метил (1aR,7bS)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-2-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 229, 0,26 г) в смеси диоксана (12 мл) и воды (4 мл) и облучали смесь в микроволновом реакторе при 150°C в течение 20 мин. После охлаждения смесь упарили до сухости, а остаток подкислили добавлением 10% водной лимонной кислоты (3 мл), а затем экстрагировали ДХМ. Органический слой высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ (C18), элюируя смесью ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, с градиентом 25-35%, для получения (1aR,7bS)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-2-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,11 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,88 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,15 (1H, dt), 7,08 (1H, d), 6,98 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,68 (1H, br m), 3,58 (1H, d), 3,56 (1H, m). 3,22-2,96 (5H, m), 2,23 (1H, m), 2,03 (4H, m), 1,87 (2H, m), 1,72 (1H, q), 1,31 (3H, t), 0,91 (1H, m), 0.72 (1H, q).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,24 (M+H) 489.

Промежуточное соединение 1. Метил цис-(3aRS,9bRS)-7-(бензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат

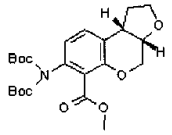


Смесь цис-энантиомеров

Муравьиную кислоту (5 мл) добавили к метил цис-(3aRS,9bRS)-7-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (промежуточное соединение 2, 0,15 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь упарили до сухости, а остаток повторно растворили в толуоле и упарили до сухости три раза. Остаток растворили в ДХМ (2 мл) и добавили пиридин (1 мл), затем бензолсульфонилхлорид (0,07 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, затем разбавили ДХМ и промыли гидроксидом натрия (1 М) и насыщенным солевым раствором. Промывочный раствор гидроксида натрия насытили солью, а затем экстрагировали этилацетатом, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения метил цис-(3aRS,9bRS)-7-(бензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (0,082 г) в виде смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,73 (2H, dd), 7,53 (1H, t), 7,42 (2H, t), 7,25 (1H, d), 7,21 (1H, d), 4,29 (1H, m), 4,03 (1H, dd), 3,93 (1H, dd), 3,82 (2H, t), 3,70 (3H, s), 3,45 (1H, m), 2,48 (1H, m), 1,87 (1H, m).

Промежуточное соединение 2. Метил цис-(3aRS,9bRS)-7-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат

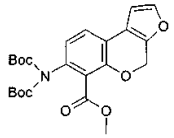


Смесь цис-энантиомеров

Раствор метил 7-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (Промежуточное соединение 3, 0,15 г) в смеси диоксана (15 мл) и уксусной кислоты (1,5 мл) обработали под атмосферой азота палладием на углероде (10%, 0,02 г). Смесь перемешали, а азот заменили водородом, затем смесь перемешивали под атмосферой водорода в течение 3 ч. Смесь отфильтровали через Целит, осадок на фильтре тщательно промыли диоксаном, а фильтрат упарили до сухости для получения метил цис-(3aRS,9bRS)-7-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (0,15 г) в виде смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 4,36 (1H, m), 4,07 (2H, d), 3,86 (2H, t), 3,84 (3H, s), 3,53 (1H, m), 2,50 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,40 (18H, s).

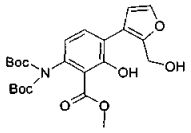
Промежуточное соединение 3. Метил 7-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат



Тетрабромид углерода (2,66 г) добавили к раствору метил 6-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-(2-гидроксиметилфуран-3-ил)-бензоата (промежуточное соединение 4, 2,65 г) и трифенилфосфина (2,1 г) в ДХМ (40 мл), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь упарили до сухости, а к остатку добавили ДМФ (60 мл) и карбонат цезия (5,59 г). Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем разделили между этилацетатом и водой. Органический слой отделили, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 5-25%, для получения метил 7-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (0,735 г) в виде смолянистого вещества, которое при стоянии кристаллизовалось.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,45 (1H, m), 7,26 (1H, s), 6.79 (1H, d), 6,65 (1H, d), 5,44 (2H, s), 3,87 (3H, s), 1,42 (18H, s).

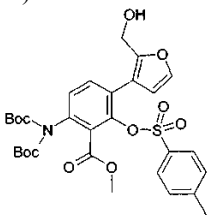
Промежуточное соединение 4. Метил 6-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-(2-гидроксиметилфуран-3-ил)бензоат



1 М водный раствор гидроксида натрия (50 мл) добавили к раствору метил 6-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(2-гидроксиметилфуран-3-ил)-2-(4-метилбензолсульфонилокси)бензоата (промежуточное соединение 5, 3,82 г) в метаноле (100 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 45°С в течение 1,5 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток растворили в этилацетате и подкислили уксусной кислотой. Органический слой отделили, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 10-50%, для получения метил 6-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-гидрокси-3-(2-гидроксиметилфуран)-3-ил)бензоата (2,65 г) в виде белого пенистого вещества.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,91 (1Н, s), 7,50 (2Н, m), 6,80 (1Н, d), 6,57 (1Н, d), 4,58 (2Н, s), 3,97 (3Н, s), 1,43 (18Н, s).

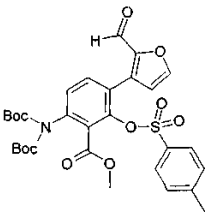
Промежуточное соединение 5. Метил 6-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(2-гидроксиметилфуран-3-ил)-2-(4-метилбензолсульфонилокси)бензоат



Боргидрид натрия (0,304 г) добавили к раствору метил 6-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(2-формилфуран-3-ил)-2-(4-метилбензолсульфонилокси)-бензоата (промежуточное соединение 6, 3,9 г) в этаноле (50 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин. Смесь упарили до сухости, а остаток, разделили между этилацетатом и водой. Органический слой отделили, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения метил 6-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(2-гидроксиметилфуран-3-ил)-2-(4-метилбензол-сульфонилокси)бензоата (3,82 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,40 (1Н, d), 7,38 (2Н, d), 7,30 (1Н, d), 7,18 (1Н, d), 7,11 (2Н, d), 6,28 (1Н, d), 4,33 (2Н, s), 3,82 (3Н, s), 2,40 (3Н, s), 1,42 (18Н, s).

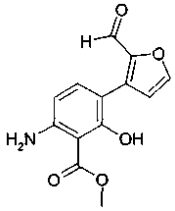
Промежуточное соединение 6. Метил 6-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(2-формилфуран-3-ил)-2-(4-метилбензолсульфонилокси)бензоат



Триэтиламин (0,848 г) добавили к перемешанному раствору метил 6-амино-3-(2-формилфуран-3-ил)-2-гидроксибензоата (промежуточное соединение 7, 1,72 г), 4-метилбензолсульфонилхлорида (1,25 г) и DMAP (0,804 г) в ДХМ (30 мл), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавили водой, а органический слой отделили, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток растворили в ацетонитриле (30 мл) и добавили DMAP (0,804 г) и ди-трет-бутилдикарбонат (3,16 г). Смесь перемешивали в течение 2 ч, затем разбавили этилацетатом и водой. Органический слой отделили, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 10-50%, для получения метил 6-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-(2-формилфуран-3-ил)-2-(4-метилбензолсульфонилокси)-бензоата (3,91 г) в виде белого пенистого вещества.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,13 (1Н, d), 7,54 (1Н, dd), 7,38 (1Н, d), 7,31 (2Н, d), 7,23 (1Н, d), 7,05 (2Н, d), 6,75 (1Н, d), 3,94 (3Н, s), 2,37 (3Н, s), 1,45 (18Н, s).

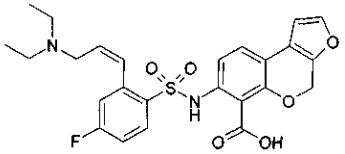
Промежуточное соединение 7. Метил 6-амино-3-(2-формилфуран-3-ил)-2-гидроксибензоат



Смесь метил 6-амино-3-бром-2-гидроксибензоата (полученного в соответствии с публикацией Wang et al., Bioorg Med Chem Lett 2007, 17, 2817; 1,884 г), 2-формилфуран-3-бороновой кислоты пинаколового эфира (1,99 г), трит-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,218 г), карбоната цезия (7,33 г) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0,343 г) в диоксане (75 мл) и воде (9,4 мл) нагревали при 65°С, под азотом, в течение 1 ч. После охлаждения смесь разбавили этилацетатом и водой, а органический

слой отделили, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 10-50%, для получения метил 6-амино-3-(2-формилфуран-3-ил)-2-гидроксибензоата (1,72 г) в виде желтого твердого вещества. Этот материал использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 8. 7-[2-((Z)-3-Диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-4Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоновая кислота

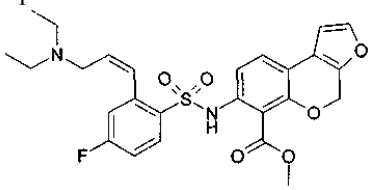


Метил 7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-4Н-фуо[2,3-с]хромен-6-карбоксилат (промежуточное соединение 9, 0,129 г) добавили к раствору гидроксида лития моногидрата (0,42 г) в воде (2 мл) и диоксане (8 мл), и облучали смесь в микроволновом реакторе при 130°С в течение 1 ч. После охлаждения смесь подкислили муравьиной кислотой и упарили до сухости. Остаток растерли с 10% метанола в ДХМ, отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-10%. Выделенный продукт растерли с этилацетатом, а твердое вещество собрали фильтрацией и высушили in vacuo для получения 7-[2-(Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-4Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоновой кислоты (0,056 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,71 (1Н, d), 7,68 (1Н, d), 7,38 (1Н, d). 7,28 (1Н, dd), 7,26-7,19 (2Н, m), 7,02 (1Н, d), 6,86 (1Н, d), 6,20-6,11 (1Н, m), 5,28 (2Н, s), 3,79 (2Н, d), 3,12 (4Н, q), 1,14 (6Н, t).

ЖХМС (способ С), время удерживания 3,48 (М+Н) 501.

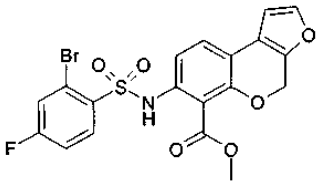
Промежуточное соединение 9. Метил 7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-4Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилат



Смесь метил 7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-4Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 10, 2,04 г), N,N-диэтил-N-((Z)-1-трибутилстаннанилпроп-1-ен-3-ил)амина (промежуточное соединение 11, 3,4 г), три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (0,246 г), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0,0,388 г) в диоксане (35 мл) дегазировали и продували аргоном, затем нагревали при 100°С в течение 3,5 ч. После охлаждения смесь разбавили этилацетатом и отфильтровали Фильтрат промыли водой, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью аммиака в метаноле (2 М) и ДХМ с градиентом 0-10%. Продукт растерли с эфиром, а твердое вещество собрали фильтрацией для получения метил 7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-ен-1-ил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-4Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (1,47 г) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,06 (1Н, dd), 7,40 (1Н, m), 7,17 (1Н, d), 7,14-6,98 (2Н, m), 7,0-6,9 (2Н, m), 6,56 (1Н, d), 6,06 (1Н, m), 5,37 (2Н, s), 3,87 (3Н, s), 3,17 (2Н, m), 2,55 (4Н, m), 0,97 (6Н, t).

Промежуточное соединение 10. Метил 7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-4Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилат

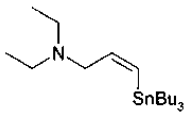


Метил 7-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-4Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 3, 2,66 г) растворили в муравьиной кислоте (50 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 90 мин. Смесь упарили до сухости, а неочищенный остаток разделили между этилацетатом и водным раствором карбоната калия (10%). Органический слой отделили, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток растворили в ДХМ (20 мл) и пиридине (10 мл) и добавили 2-бром-4-фторбензолсульфонилхлорид (1,95 г). Полученную смесь перемешивали в течение 3,5 ч, затем упарили до сухости. Остаток растворили в ДХМ, промыли водой и отфильтровали через фазовый разделитель. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-60%, для получения метил 7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-4Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (0,47 г) в виде бледно-

желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,25 (1H, br s), 8,14 (1H, dd), 7,40 (2H, m), 7,16 (2H, m), 7,12 (1H, m), 6,55 (1H, d), 5,36 (2H, s), 3,92 (3H, s).

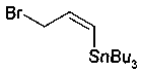
Промежуточное соединение 11. N,N-Диэтил-N-((Z)-1-трибутилстаннанилпроп-1-ен-3-ил)-амин



Диэтиламин (19 мл) добавили к раствору ((Z)-3-бромпроп-1-енил)-трибутилстаннана (промежуточное соединение 12, 7,52 г) в ТГФ (60 мл) и перемешивали смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке, которую предварительно промыли 20% триэтиламина в ацетонитриле. Колонку элюировали смесью этилацетата и пентана с градиентом 0-10% для получения N,N-диэтил-N-((Z)-1-трибутилстаннанилпроп-1-ен-3-ил)амина (4,75 г) в виде оранжевого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,59 (1H, dt), 5,97 (1H, dt), 3,08 (2H, dd), 2,53 (4H, q), 1,49 (6H, m), 1,37-1,24 (6H, m), 1,04 (6H, t), 0,92-0,89 (15H, m).

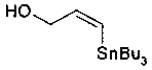
Промежуточное соединение 12. ((Z)-3-Бромпроп-1-енил)-трибутилстаннан



Раствор трифенилфосфина (5,32 г) в ДХМ (60 мл) добавили к раствору (Z)-3-трибутилстаннанилпроп-2-ен-1-ола (промежуточное соединение 13, 6,4 г) и тетрабромида углерода (9,18 г) в ДХМ (60 мл) и перемешивали смесь в течение 2,5 ч. Смесь упарили до небольшого объема и добавили пентан. Твердые вещества удалили фильтрацией, а фильтрат упарили до сухости. Добавили пентан и снова удалили твердые вещества фильтрацией, а фильтрат упарили до сухости для получения ((Z)-3-бропроп-1-енил)-трибутилстаннана (12,14 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,71 (1H, dt), 6,11 (1H, d), 3,88 (2H, d), 1,52-1,50 (6H, m), 1,37-1,27 (6H, m), 0,99-0,97 (6H, m), 0,90 (9H, t).

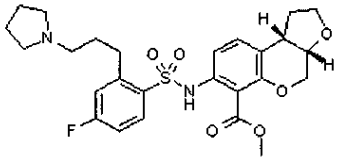
Промежуточное соединение 13. (Z)-3-Трибутилстаннанилпроп-2-ен-1-ол



Пропаргиловый спирт (5 мл) добавили к раствору алюмогидрида лития (1 М в ТГФ, 43 мл) в ТГФ (70 мл) при -78°С. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь повторно охладили до -78°С и добавили раствор три-N-бутилолова хлорида (8,32 мл) в диэтиловом эфире (50 мл), и перемешивали смесь в течение 3 ч, постепенно нагревая до комнатной температуры. Реакционную смесь охладили до -5°С и погасили добавлением воды и 15% водного раствора гидроксида лития, затем нагрели до комнатной температуры. Добавили этилацетат и перемешивали смесь в течение 1 ч. Смесь отфильтровали через Целит, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке, которую предварительно промыли 20% триэтиламина в ацетонитриле. Колонку элюировали смесью этилацетата и пентана с градиентом 0-10% для получения (Z)-3-трибутилстаннанил-проп-2-ен-1-ола (5,06 г) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,70 (1H, dt), 6,08 (1H, dt), 4,12 (2H, dd), 1,49 (6H, m), 1,31 (6H, m), 0,98-0,84 (15H, m).

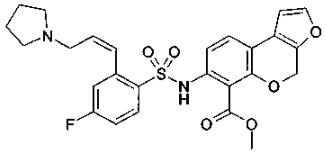
Промежуточное соединение 14. Метил цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-{пирролидин-1-ил}пропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат



Смесь цис-энантиомеров

Раствор метил 7-[2-((Z)-3-{пирролидин-1-ил}проп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 15, 0,06 г) в IMS (4 мл) и муравьиной кислоте (2 капли) обработали под атмосферой азота гидроксидом палладия на углероде (10%, 0,02 г). Азот заменили водородом и перемешивали смесь под атмосферой водорода в течение 1 ч. Смесь отфильтровали через Целит, а фильтрат упарили до сухости для получения метил цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-{пирролидин-1-ил}пропил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (0,06 г), который использовали без дополнительного определения характеристик.

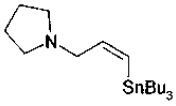
Промежуточное соединение 15. Метил 7-[2-((Z)-3-{пирролидин-1-ил}проп-1-енил)-4-фторбензол-сульфониламино]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 9, исходя из метил 7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-4Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 10) и 1-((2)-3-трибутилстаннанилаллил)пирролидина (промежуточное соединение 16).

^{1}Н ЯМР (CD_3OD) δ: 8,02 (1Н, dd), 7,51 (1Н, m), 7,16 (2Н, d), 7,11-7,01 (2Н, m), 6,76 (1Н,d), 6,69 (1Н, d), 5,93-5,83 (1Н, m), 5,31 (2Н, s), 3,80 (3Н, s), 3,37-3,33 (2Н, m), 2,69 (4Н, m), 1,78 (4Н, m).

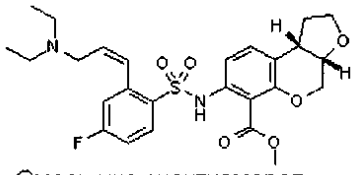
Промежуточное соединение 16. 1-((Z)-3-Трибутилстаннанилаллил)пирролидин



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 11, исходя из ((Z)-3-бромпроп-1-енил)-трибутилстаннана (промежуточное соединение 12) и пирролидина.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,64 (1Н, dt), 5,96 (1Н, d1), 3,10 (2Н, dd), 2,51 (4Н, m), 1,79-1,78 (4Н, m), 1,54-1,45 (6Н, m), 1,36-1,26 (6Н, m), 0,91-0,88 (15Н, t).

Промежуточное соединение 17. Метил цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилат

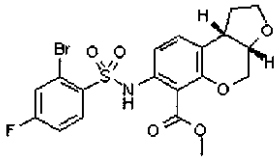


Смесь цис-энантиомеров

Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 9, исходя из метил цис-(3aRS,9bRS)-7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 18) и N,N-диэтил-N-((Z)-1-трибутилстаннанилпроп-1-ен-3-ил)амина (промежуточное соединение 11), и нагревая при 80°С в течение 2 ч.

ЖХМС (способ А), время удерживания 2,25 (М+Н) 519.

Промежуточное соединение 18. Метил цис-(3aRS,9bRS)-7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилат

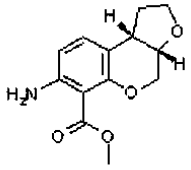


Смесь цис-энантиомеров

2-Бром-4-фторбензолсульфонилхлорид (0,335 г) добавили к раствору метил цис-(3aRS,9bRS)-7-амино-1,3a,4,9b-тетрагидро-2Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 19, 0,255 г) в ДХМ (4 мл) и пиридине (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-100%, для получения метил цис-(3aRS,9bRS)-7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (0,486 г) в виде желтого смолянистого вещества.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,47 (1Н, s), 8,17 (1Н, m), 7,42 (1Н, dd), 7,12 (1Н, dt), 7,11 (2Н, s), 4,28 (1Н, m), 4,06 (1Н, dd), 3,96 (1Н, dd), 3,91 (3Н, s), 3,82 (2Н, m), 3,41 (1Н, m), 2,45 (1Н, m), 1,84 (1Н, m).

Промежуточное соединение 19. Метил цис-(3aRS,9bRS)-7-амино-1,3a,4,9b-тетрагидро-2Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилат



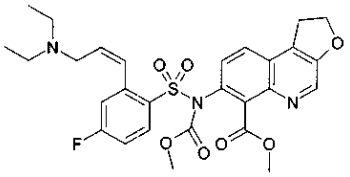
Смесь цис-энантиомеров

Трифторуксусную кислоту (7 мл) добавили к раствору метил цис-(3aRS,9bRS)-7-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2Н-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 2, 0,66 г) в ДХМ (15 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь

упарили до сухости, а остаток обработали водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения метил цис-(3aRS,9bRS)-7-амино-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (0,255 г) в виде смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,0 (1H, dd), 6,31 (1H, d), 4,32 (1H, m), 4,01 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,84 (2H, m), 3,39 (1H, m), 2,41 (1H, m), 1,86 (1H, m).

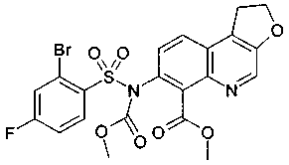
Промежуточное соединение 20. Метил 7-[N-{2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фтор-бензолсульфонил}-N-(метоксикарбонил)амино]-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 9, исходя из метил 7-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфонил)-N-(метоксикарбонил)амино]-1,2-дигидро-фуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 21) и N,N-диэтил-((Z)-1-трибутилстаннанилпроп-1-ен-3-ил)амина (промежуточное соединение 11), и нагревая при 60°C в течение 1 ч.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,72 (1H, s), 8,32 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,22-7,08 (3H, m), 6,03 (1H, m), 4,87 (2H, t), 3,93 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,56 (2H, t), 3,20 (2H, m), 2,52 (4H, m), 0,97 (6H, t).

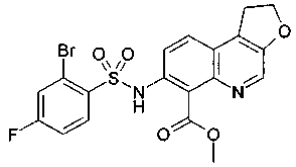
Промежуточное соединение 21. Метил 7-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфонил)-N-(метоксикарбонил)амино]-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат



Раствор метил 7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 22, 0,29 г) в ТГФ (5 мл) медленно добавили к суспензии гидрида натрия (40% дисперсия в масле, 0,048 г) в ТГФ (15 мл). После прекращения выделения водорода добавили метилхлорформиат (0,147 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавили этилацетатом, промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, и остаток растерли со смесью эфира и циклогексана (1:1), а твердое вещество собрали фильтрацией для получения метил 7-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфонил)-N-(метокси-карбонил)амино]-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (0,3 г) в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,73 (1H, s), 8,48 (1H, dd), 7,76 (2H, s), 7,51 (1H, dd), 7,25 (1H, m), 4,86 (2H, t), 4,01 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,56 (2H, t).

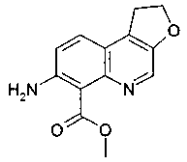
Промежуточное соединение 22. Метил 7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 18, исходя из метил 7-амино-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 23) и 2-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида. и перемешивая при комнатной температуре в течение 3 дней.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,60 (1H, s), 8,07 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,06 (1H, m), 4,79 (2H, t), 4,02 (3H, s), 3,48 (2H, t).

Промежуточное соединение 23. Метил 7-амино-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат

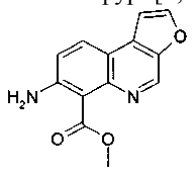


Раствор метил 7-аминофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 24, 1,13 г) в смеси диоксана (5 мл) и уксусной кислоты (5 мл) обработали под атмосферой азота гидроксидом палладия на углероде (10%, 0,1 г). Азот заменили водородом и перемешивали смесь под атмосферой водорода в течение 24 ч. Смесь разбавили этилацетатом и отфильтровали через Целит, а фильтрат промыли 1 М

водным раствором гидроксида натрия, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и этилацетата с градиентом 0-10%. Выделенный продукт растерли со смесью эфира и циклогексана, а твердое вещество собрали фильтрацией для получения метил 7-амино-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (0,666 г) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,56 (1H, s), 7,51 (1H, d), 6,95 (1H, d), 5,16 (2H, br s), 4,74 (2H, t), 4,05 (3H, s), 3,46 (2H, t).

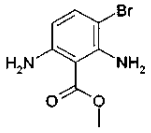
Промежуточное соединение 24. Метил 7-аминофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат



Смесь метил 3-бром-2,6-диаминобензоата (промежуточное соединение 25, 1,34 г), 2-формилфуран-3-бороновой кислоты пинаколового эфира (1,46 г), три-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,305 г), карбоната цезия (5,15 г) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0,49 г) в смеси диоксана (80 мл) и воды (30 мл) дегазировали и продули аргоном, затем нагревали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь отфильтровали через Целит, а осадок на фильтре тщательно промыли этилацетатом. Фильтрат промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-100%, для получения метил 7-аминофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (1.13 г) в виде коричневого смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,11 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 5,05 (2H, br s), 4,08 (3H, s).

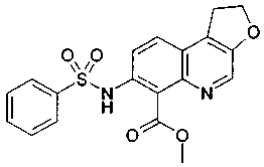
Промежуточное соединение 25. Метил 3-бром-2,6-диаминобензоат



Порошок железа (4,07 г) медленно добавили при перемешивании и охлаждении к раствору метил 6-амино-3-бром-2-нитробензоата (полученного в соответствии с публикацией Brock et al, Tetrahedron, 1963, 19, 1911; 2,0 г) в смеси абсолютного этанола (49 мл), уксусной кислоты (5 мл), муравьиной кислоты (0,7 мл) и воды (15 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавили ДХМ и водой (1:1), затем отфильтровали через Целит. Слои разделили, и водный слой экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои промыли 1 М водным раствором гидроксида натрия, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток растерли с эфиром и циклогексаном (1:1), и собрали твердое вещество фильтрацией для получения метил 3-бром-2,6-диаминобензоата (1,34 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,21 (1H, d), 6,11 (2H, br s), 5,88 (1H, d), 5,46 (2H, br s), 3,93 (3H, s).

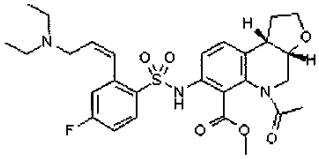
Промежуточное соединение 26. Метил 7-(бензолсульфониламино)-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 18, исходя из метил 7-амино-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 23) и бензолсульфонилхлорида, и перемешивая при комнатной температуре в течение ночи.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,59 (1H, s), 7,94 (1H. d), 7,70 (1H, d), 7,50 (1H, m), 7,40 (2H, t), 7,21 (2H, m), 4,81 (2H, t), 3,75 (3H, s), 3,51 (2H, t).

Промежуточное соединение 27. Метил цис-(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат



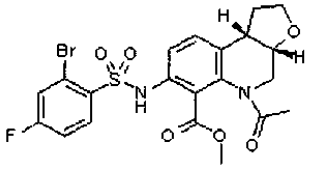
Смесь цис-энантиомеров

Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 9, исходя из метил цис-

(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 28), и нагревая при 80°C в течение 2 ч.

ЖХМС (способ B), время удерживания 2,29 (M+H) 560.

Промежуточное соединение 28. Метил цис-(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат

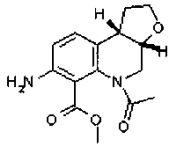


Смесь цис-энантиомеров

Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 18, исходя из метил цис-(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-амино-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 29) и 2-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,51 (1H, br s), 8,16 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,12 (1H, dt), 4,46 (1H, d), 3,84 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,38-3,19 (1H, m), 2,41-2,30 (1H, m), 2,25 (3H, s), 1,57 (1H, m).

Промежуточное соединение 29. Метил цис-(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-амино-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат

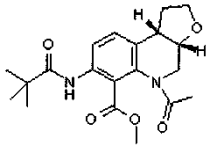


Смесь цис-энантиомеров

Концентрированную серную кислоту (5 капель) добавили к раствору метил цис-(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-(2,2-диметилпропиониламино)-1,2,3a,4,5,9b-гексгидро-фуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (промежуточное соединение 30, 0,15 г) в метаноле (5 мл) и перемешивали, и нагревали раствор с дефлегматором в течение 48 ч. После охлаждения смесь упарили до небольшого объема, а остаток растворили в этилацетате и осторожно промыли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отфильтровали через фазовый разделитель, а фильтрат упарили до сухости для получения метил цис-(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-амино-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (0,09 г) в виде коричневого смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,04 (1H, d), 6,53 (1H, d), 4,97 (2H, br s), 4,47 (1H, m), 3,90 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,30 (1H, m), 2,4-2,32 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,68-1,54 (1H, m).

Промежуточное соединение 30. Метил цис-(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-(2,2-диметилпропиониламино)-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилат

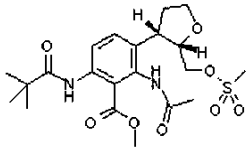


Смесь цис-энантиомеров

Гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 0,02 г) добавили к раствору метил 2-ацетиламино-6-(2,2-диметилпропиониламино)-3-[цис-(2RS,3RS)-2-(метансульфонилоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензоата (промежуточное соединение 31, 0,166 г) в ТГФ (3 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 мин. Добавили насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали смесь ДХМ, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения метил цис-(3aRS,9bRS)-5-ацетил-7-(2,2-диметилпропиониламино)-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоксилата (0,15 г) в виде твердого вещества желто-коричневого цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,92 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,30 (1H, d), 4,51 (1H, d), 3,82 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,69 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,37-3,27 (1H, br m), 2,44-2,34 (1H, br m), 2,29 (3H, s), 1,68-1,58 (1H, br m), 1,29 (9H, s).

Промежуточное соединение 31. Метил 2-ацетиламино-6-(2,2-диметилпропиониламино)-3-[цис-(2RS,3RS)-2-(метансульфонилоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензоат

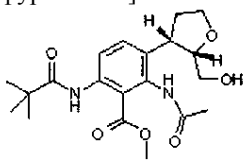


Смесь цис-энантиомеров

Метансульфонилхлорид (0,042 мл) добавили к смеси метил 2-ацетиламино-6-(2,2-диметилпропиониламино)-3-[цис-(2RS,3RS)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензоата (промежуточное соединение 32, 0,14 г) и триэтиламина (0,15 мл) в ДХМ (5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь промыли 1 М хлороводородной кислотой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения метил 2-ацетиламино-6-(2,2-диметилпропиониламино)-3-[цис-(2RS,3RS)-2-(метансульфонилоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензоата (0,166 г) в виде смолянистого вещества.

ЖХМС (Способ B), время удерживания 2,57 (M+Na) 493.

Промежуточное соединение 32. Метил 2-ацетиламино-6-(2,2-диметилпропиониламино)-3-[цис-(2RS,3RS)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензоат

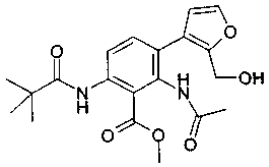


Смесь цис-энантиомеров

Раствор метил 2-ацетиламино-6-(2,2-диметилпропиониламино)-3-(2-гидроксиметилфуран-3-ил)бензоата (промежуточное соединение 38, 0,2) в диоксане (4 мл) и уксусной кислоте (1 мл) обработали под атмосферой азота гидроксидом палладия на углероде (10%, 0,03 г). Азот заменили водородом и перемешивали смесь под атмосферой водорода в течение ночи. Смесь отфильтровали через Целит, а осадок на фильтре тщательно промыли этилацетатом. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и этилацетата с градиентом 0-10%, для получения метил 2-ацетиламино-6-(2,2-диметилпропиониламино)-3-[цис-(2RS,3RS)-2-(гидроксиметил)тетрагидрофуран-3-ил]бензоата (0,14 г) виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,70 (1H, br s), 8,29 (1H, d), 8,25 (1H, br s), 7,36 (1H, d), 4,22 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,64 (2H, m), 3,24 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,11 (1H, m), 1,30 (9H, s).

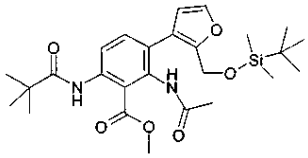
Промежуточное соединение 33. Метил 2-ацетиламино-6-(2,2-диметилпропиониламино)-3-(2-гидроксиметилфуран-3-ил)бензоат



Тетрабутиламмония фторид (1 М раствор в ТГФ, 1,1 мл) добавили к перемешанному, охлажденному раствору метил 2-ацетиламино-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фуран-3-ил]-6-(2,2-диметилпропиониламино)бензоата (Промежуточное соединение 34, 0,43 г) в ТГФ (10 мл) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 40 мин, затем упарили до сухости. Остаток разделили между этилацетатом и водой, а органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и этилацетата с градиентом 0-2%, для получения метил 2-ацетиламино-6-(2,2-диметилпропиониламино)-3-(2-гидроксиметилфуран-3-ил)бензоата (0,2 г) в виде смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,95 (1H, br s), 8,36 (1H, d), 8,00 (1H, br s), 7,46 (1H, s), 7,36 (1H, d), 6,32 (1H, s), 4,54 (2H, d), 3,90 (3H, s), 2,45 (1H, t), 1,99 (3H, s), 1,32 (9H, s).

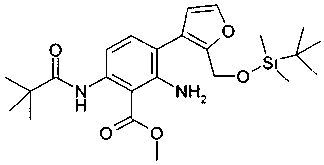
Промежуточное соединение 34. Метил 2-ацетиламино-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фуран-3-ил]-6-(2,2-диметилпропиониламино)бензоат



Ацетилхлорид (0,09 мл) добавили к перемешанному раствору метил 2-амино-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фуран-3-ил]-6-(2,2-диметилпропиониламино)бензоата (промежуточное соединение 35, 0,47 г) в ДХМ (5 мл) и пиридине (0,16 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь разбавили ДХМ и промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 20-50%, для получения метил 2-ацетиламино-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фуран-3-ил]-6-(2,2-диметилпропиониламино)бензоата (0.442 г) в виде бесцветного пенистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,08 (1H, br s), 8,34 (1H, d), 8,15 (1H, br s), 7,46 (1H, s), 7,36 (1H, d), 6,32 (1H, s), 4,51 (2H, s), 3,93 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,32 (9H, s). 0,93 (9H, s), 0,13 (6H, s).

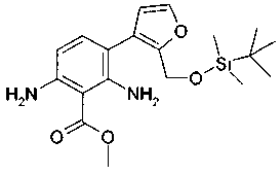
Промежуточное соединение 35. Метил 2-амино-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фуран-3-ил]-6-(2,2-диметилпропиониламино)бензоат



Пивалоилхлорид (0,353 г) добавили к перемешанной, охлажденной смеси метил 2,6-диамино-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фуран-3-ил]бензоата (промежуточное соединение 36, 1,0 г) и бикарбоната натрия (0,268 г) в этилацетате (20 мл) и воде (7 мл) при 0°С. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 ч. Добавили дополнительное количество пивалоилхлорида (0,048 г) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Добавили этилацетат и разделили слои. Органический слой промыли водным раствором бикарбоната натрия, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 5-20%, для получения метил 2-амино-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фуран-3-ил]-6-(2,2-диметилпропиониламино)бензоата (0,744 г) в виде маслянистого вещества.

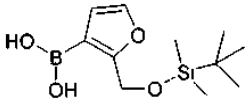
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,81 (1H, br s), 7,97 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,18 (1H, d), 6,41 (1H, s), 5,67 (2H, s). 4,51 (2H, s), 3,98 (3H, s), 1,33 (9H, s), 0,87 (9H, s), 0,05 (6H, s).

Промежуточное соединение 36. Метил 2,6-диамино-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)-фуран-3-ил]бензоат



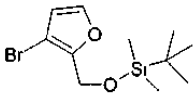
Смесь метил 3-бром-2,6-диаминобензоата (промежуточное соединение 25, 2,6 г), 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фуран-3-бороновой кислоты (промежуточное соединение 37, 3,5 г), карбоната цезия (11,35 г), три-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,334 г) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0,529 г) в диоксане (72 мл) и воде (18 мл) дегазировали и продули аргоном, затем нагревали при 70°С в течение 75 мин. После охлаждения добавили этилаетат и воду и отфильтровали смесь через Целит. Фильтрат отделили, а органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 5-20%, для получения метил 2,6-диамино-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фуран-3-ил]бензоата (2,39 г) в виде вязкого маслянистого вещества, которое использовали без дальнейшего определения характеристик.

Промежуточное соединение 37. 2-(трет-Бутилдиметилсиланилоксиметил)фуран-3-бороновая кислота



н-Бутиллитий (2,5 М в гексанах, 11,25 мл) медленно добавили к перемешанному, охлажденному раствору 3-бром-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фурана (промежуточное соединение 38, 7,5 г) в сухом эфире (150 мл), поддерживая температуру ниже -70°С. Смесь перемешивали при -78°С в течение 2,5 ч. Добавили три-изопропилборат (6,75 г) и оставили смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 1,75 ч. Добавили этилацетат и водный раствор хлорида аммония и разделили слои. Органический слой промыли водным раствором хлорида аммония, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 10-35%, для получения 2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фуран-3-бороновой кислоты (3,6 г), которую использовали без дальнейшего определения характеристик.

Промежуточное соединение 38. 3-Бром-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фуран

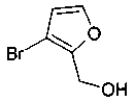


трет-Бутилдиметилсиланилтрифлат (17,13 г) медленно добавили к перемешанному, охлажденному раствору 3-бром-2-гидроксиметилфурана (промежуточное соединение 39, 10,1 г) в ДХМ (160 мл) и пиридине (9,57 г), поддерживая температуру при 0°С. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь промыли водным раствором лимонной кислоты, насыщенным

солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 3-бром-2-(трет-бутилдиметилсиланилоксиметил)фурана (17,1 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (1H, d), 6,38 (1H, d), 4,65 (2H, s), 0,90 (9H, s), 0,09 (6H, s).

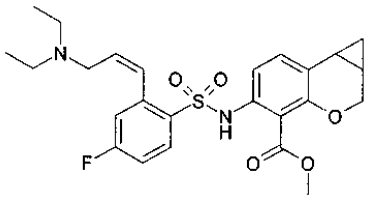
Промежуточное соединение 39. 3-Бром-2-гидроксиметилфуран



Боргидрид натрия (1,14 г) медленно добавили к перемешанному, охлажденному раствору 3-бром-2-формилфурана (5 г) в смеси ТГФ (50 мл) и метанола (25 мл), поддерживая температуру около 0°C. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток разделили между этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 3-бром-2-гидроксиметилфурана (5,31 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,37 (1H, d), 6,42 (1H, d), 4,65 (2H, d), 1,71 (1H, t).

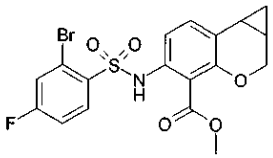
Промежуточное соединение 40. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопроп[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 41, 0,208 г) и N,N-диэтил-N-((Z)-1-трибутилстаннанилпроп-1-ен-3-ил)амина (промежуточное соединение 11, 0,367 г) в диоксане (5 мл) и ДМСО (0,5 мл) дегазировали и продули азотом. Добавили трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0,021 г) и три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (0,013 г) и снова дегазировали смесь, и продули аргоном. Полученную смесь нагревали при 95°C в течение 45 мин. После охлаждения смесь разделили между этилацетатом и водой, а органический слой высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-12%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,188 г) в виде желто-коричневого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,06 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,09-7,03 (2H, m), 6,94 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,10-6,02 (1H, m), 4,33 (1H, d), 3,84 (3H, s), 3,78 (1H, d), 3,13 (2H, br, d), 2,54 (4H, br, q), 1,88 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,03-0,92 (8H, m).

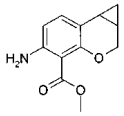
Промежуточное соединение 41. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (промежуточное соединение 42, 0,120 г) суспендировали в ДХМ (5 мл). Добавили пиридин (0,885 мл) и 2-бром-4-фторбензолсульфонилхлорид (0,180 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, затем концентрировали in vacuo. Остаток растворили в этилацетате и промыли 0,5 М водным раствором хлороводородной кислоты, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 5-10%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,208 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,31 (1H, br, s), 8,14 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,11 (1H, ddd), 7,06 (1H, d), 4,34 (1H, dd), 3,90 (3H, s), 3,80 (1H, dd), 1,94-1,85 (1H, m), 1,75-1,67 (1H, m), 1,01 (2H, m).

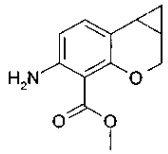
Промежуточное соединение 42. Метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Метил (1aRS,7bSR)-5-(2,2-диметилпропиониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (промежуточное соединение 43, 0,310 г) суспендировали в метаноле (7,5 мл) и добавили концентрированную серную кислоту (4 капли). Реакционную смесь нагревали с дефлегматором, под атмосферой азота, в течение 36 ч. Добавили еще 2 капли концентрированной серной кислоты и продолжали нагревание еще 24 ч. После охлаждения смесь концентрировали in vacuo, а остаток разделили между этилацетатом и насыщенным водным раствором карбоната калия. Водный слой экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические слои высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 5-20%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,120 г) в виде грязновато-белого твердого вещества.

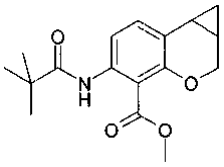
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,06 (1H, d), 6,26 (1H, d), 4,33 (1H, d), 3,87 (3H, s), 3,85 (1H, d), 1,83 (1H, td), 1,64 (1H, m), 0,99-0,89 (2H, m).

Промежуточное соединение 42A. Метил (1aR,7bS)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Образец из промежуточного соединения 42 подвергли хиральному разделению при помощи сверхкритической жидкостной хроматографии (СЖХ) с использованием колонки Lux C-3, 50×250 мм, размер частиц 5 микрон. Элюировали 5% метанола (+0,1% диэтиламина) в CO_2. Абсолютную конфигурацию промежуточного соединения 42A подтвердили превращением образца примера 12 и сравнением с аналитической хиральной ВЭЖХ.

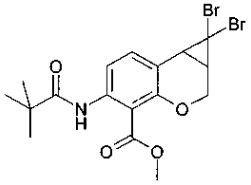
Промежуточное соединение 43. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2,2-диметилпропиониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Метил (1aRS,7bSR)-1,1-дибром-5-амино-(2,2-диметилпропиониламино)-1,1a,2,7b-гетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (промежуточное соединение 44, 1,13 г) суспендировали в этаноле (30 мл). Добавили цинковую пиль (1,17 г), а затем хлорид аммония (1,31 г), и нагревали реакционную смесь с дефлегматором, под атмосферой азота, в течение 6 ч. После охлаждения твердое вещество отфильтровали и промыли этилацетатом. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью эфира и циклогексана, с градиентом 5-12,5%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2,2-диметилпропиониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,310 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,72 (1H, br, s), 7,98 (1H, d), 7,30 (1H, d), 4,36 (1H, dd), 3,91 (3H, s), 3,84 (1H, dd), 1,95 (1H, td), 1,73 (1H, m), 1,28 (9H, s), 1,03 (2H, m).

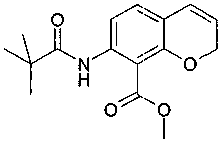
Промежуточное соединение 44. Метил (1aRS,7bSR)-1,1-дибром-5-(2,2-диметилпропиониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Метил 7-(2,2-диметилпропиониламино)-2H-хромен-8-карбоксилат (промежуточное соединение 45, 2,372 г) и бензил-триэтиламмония хлорид (0,373 г) суспендировали в бромоформе (6,45 мл) и по каплям добавили водный раствор гидроксида натрия (50%, 3,64 мл). Полученную черную суспензию нагревали до 60°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь разделили между водой и этилацетатом. Образовавшуюся эмульсию отфильтровали через слой Целита и декантировали органический слой. Водный слой повторно экстрагировали этилацетатом, а объединенные органические слои высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 2,5-15%, для получения метил 1,1-дибром-5-(2,2-диметилпропиониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (1,557 г) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,89 (1H, br, s), 8,13 (1H, d), 7,43 (1H, d), 4,47 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 3,91 (3H, s), 2,89 (1H, d), 2,45 (1H, ddd), 1,30 (9H, s).

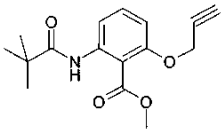
Промежуточное соединение 45. Метил 7-(2,2-диметилпропиониламино)-2H-хромен-8-карбоксилат



Раствор метил 2-(2,2-димегилпропиониламино)-6-(проп-2-инилокси)бензоата (промежуточное соединение 46, 4,74 г) и аддукта [бис(трифторметансульфонил)имидат]-(трифенилфосфин)золота и толуола (2:1) (0,060 г) в толуоле (70 мл) нагревали до 85°C, под атмосферой азота в течение 3 ч. После охлаждения смесь концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-20%, для получения метил 7-(2,2-диметилпропиониламино)-2H-хромен-8-карбоксилата (3,59 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,02 (1H, br, s), 8,05 (1H, d), 7,05 (1H, d), 6,39 (1H, ddd), 5,76 (1H, dt), 4,83 (2H, dd), 3,93 (3H, s), 1,30 (9H, s).

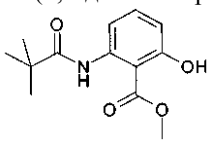
Промежуточное соединение 46. Метил 2-(2,2-димегилпропиониламино)-6-(проп-2-инилокси)бензоат



Смесь метил 2-(2,2-диметилпропиониламино)-6-гидроксибензоата (промежуточное соединение 47, 4,57 г), пропаргилбромида (80% раствор в толуоле, 2,03 мл) и карбоната калия (3,74 г) в ацетоне (35 мл) нагревали с дефлегматором в течение 8 ч. После охлаждения смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 5-20%, для получения метил 2-(2,2-диметилпропиониламино)-6-(проп-2-инилокси)бензоата (4,74 г) в виде маслянистого вещества, которое при стоянии кристаллизовалось с образованием белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,89 (1H, br, s), 8,16 (1H, dd), 7,41 (1H, t), 6,83 (1H, dd), 4,74 (2H, d), 3,95 (3H, s), 2,53 (1H, t), 1,31 (9H, s).

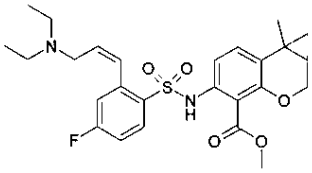
Промежуточное соединение 47. Метил 2-(2,2-диметилпропиониламино)-6-гидроксибензоат



Триметилацетилхлорид (3,69 г) добавили к смеси метил 2-амино-6-гидроксибензоата (получено в соответствии с публикацией Comess et al., US 2004 0167128, 3,99 г) и бикарбоната натрия (2,57 г) в этилацетате (77 мл) и воде (18 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили дополнительное количество триметилацетилхлорида (1,85 г) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Добавили дополнительное количество триметилацетилхлорида (0,920 г) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Смесь разбавили этилацетатом, слои разделили, а органический слой отделили, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 5-25%, для получения метил 2-(2,2-диметилпропиониламино)-6-гидроксибензоата (5,79 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,32 (1H, br, s), 8,22 (1H, dd), 7,41 (1H, t), 6,71 (1H, dd), 4,08 (3H, s), 1,33 (9H, s).

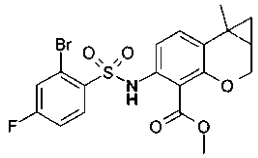
Промежуточное соединение 48. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 40, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 49) и N,N-диэтил-N-((Z)-1-трибутилстаннанилпроп-1-ен-3-ил)-амина (промежуточное соединение 11).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,07 (1H, dd), 7,28 (1H, d), 7,05 (2H, m), 6,95 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,06 (1H, m), 4,28 (1H, d), 3,85 (3H, s), 3,83 (1H, d), 3,14 (2H, br d), 2,53 (4H, q), 1,41 (3H, s), 1.12 (1H, m), 1,07 (1H, t), 0,93 (6H, t), 0,84 (1H, dd).

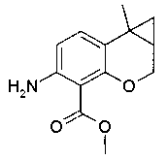
Промежуточное соединение 49. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 41, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-амино-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 50) и 2-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ. 9,18 (1H, br s), 8,14 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,11 (1H, m), 7,08 (1H, d), 4,28 (1H, d), 3,89 (3H, s), 3,84 (1H, d), 1,44 (1H, m), 1,42 (3H, s), 1,10 (1H, t), 0,83 (1H, dd).

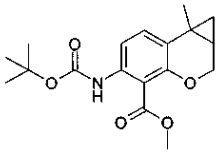
Промежуточное соединение 50. Метил (1aRS,7bSR)-5-амино-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Трифторуксусную кислоту (4 мл) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 51, 0,6 г) в дихлорметане (4 мл), и полученный темный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор упарили до сухости, а остаток разделили между водой и этилацетатом, и обработали небольшим количеством твердого бикарбоната натрия до pH водного слоя >7. Слои разделили, а водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения метил (1aRS,7bSR)-5-амино-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (0,402 г) в виде красно-оранжевого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,20 (1H, d), 6,30 (1H, d), 4,27 (1H, d), 3,90 (1H, d), 3,88 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,37 (1H, m), 1,06 (1H, t), 0,78 (1H, dd).

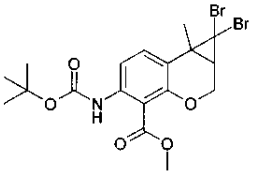
Промежуточное соединение 51. Метил (1aRS,7bSR)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 43, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(трет-бутоксикарбониламино)-1,1-дибром-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 52).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,27 (1H, br s), 7,72 (1H, d), 7,38 (1H, d), 4,29 (1H, d), 3,91 (3H, s), 3,88 (1H, d), 1,50 (9H, s), 1,46 (3H, s), 1,44 (1H, m), 1,13 (1H. 1), 0,84 (1H, dd).

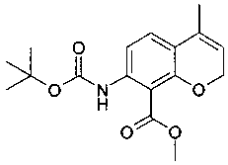
Промежуточное соединение 52. Метил (1aRS,7bSR)-1,1-дибром-5-(трет-бутоксикарбониламино)-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 44, исходя из метил 4-метил-7-(трет-бутоксикарбониламино)-2H-хромен-8-карбоксилата (промежуточное соединение 53).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,55 (1H, br s), 7,87 (1H, d), 7,42 (1H, d), 4,75 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 3,92 (3H, s), 2,05 (1H, dd), 1,79 (3H, s), 1,50 (9H, s).

Промежуточное соединение 53. Метил 4-метил-7-(трет-бутоксикарбониламино)-2H-хромен-8-карбоксилат

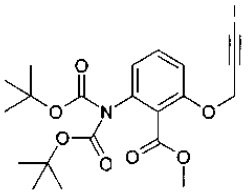


Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 45, исходя из метил 2-[бис-(трет-

бутоксикарбонил)амино]-6-(бут-2-инилокси)бензоата (промежуточное соединение 54).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,66 (1H, br s), 7,77 (1H, d), 7,18 (1H, dd), 5,53 (1H, m), 4,73 (2H, m), 3,93 (3H, s), 1,99 (3H, q), 1,51 (9H, s).

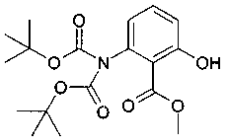
Промежуточное соединение 54. Метил 2-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(бут-2-инилокси)бензоат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 46, исходя из метил 2-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-гидроксибензоата (Промежуточное соединение 55) и 1-бромбут-2-ина.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,36 (1H, t), 7,08 (1H, dd), 6,82 (1H, dd), 4,70 (2H, q), 3,84 (3H, s), 1,84 (3H, t), 1,39 (18H, s).

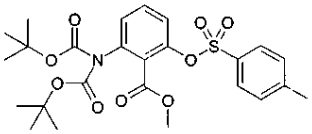
Промежуточное соединение 55. Метил 2-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-гидроксибензоат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 4, исходя из метил 2-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(4-метилбензолсульфонилокси)бензоата (промежуточное соединение 56).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,17 (1H, s), 7,40 (1H, t), 6,99 (1H, dd), 6,69 (1H, dd), 3,92 (3H, s), 1,37 (18H, s).

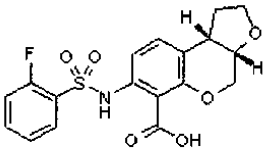
Промежуточное соединение 56. Метил 2-[бис-(трет-бутоксикарбонил)амино]-6-(4-метилбензолсульфонилокси)бензоат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 6, исходя из метил 2-амино-6-гидроксибензоата (получение в соответствии с публикацией Comess et al., US 20040167128).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,72 (2H, d), 7,40 (1H, t), 7,31 (2H, d), 7,22 (1H, dd), 7,11 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,33 (18H, s).

Промежуточное соединение 57. цис-(3aRS,9bRS)-7-(2-Фторбензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота

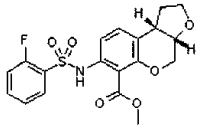


Смесь цис-энантиомеров

Смесь гидроксида лития (0,5 г) и метил цис-(3aRS,9bRS)-7-(2-фторбензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 58, 0,217 г) в смеси диоксана (13 мл) и воды (4 мл) разделили на две пробирки для микроволновых реакций, и облучали смеси в микроволновом реакторе при 150°C в течение 10 мин. После охлаждения объединенную смесь подкислили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (2 мл), экстрагировали ДХМ, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения цис-(3aRS,9bRS)-7-(2-фторбензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты (0,518 г) в виде стекловидного вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 12,00 (1H, br s), 11,57 (1H, br s), 7,97 (1H, dt), 7,55 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,26 (2H, m), 7,15 (1H, t), 4,43 (1H, dd), 4,37 (1H, m), 4,14 (1H, dd), 3,83 (2H, m), 3,50 (1H, m), 2,50 (1H, m), 1,87 (1H, m).

Промежуточное соединение 58. Метил цис-(3aRS,9bRS)-7-(2-фторбензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат

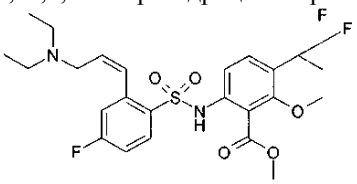


Смесь цис-энантиомеров

2-Фторбензолсульфонилхлорид (0,5 г) добавили к раствору метил цис-(3aRS,9bRS)-7-амино-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (промежуточное соединение 19, 0,53 г) в ДХМ (10 мл) и пиридине (20 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток обработали водой и экстрагировали ДХМ, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-60%, для получения метил цис-(3aRS,9bRS)-7-(2-фторбензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилата (0,574 г) в виде бледно-желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,11 (1H, s), 7,85 (1H, dt), 7,53 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,21 (1H, dt), 7,15 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 4,28 (1H, m), 4,04 (1H, dd), 3,95 (1H, dd), 3,87 (3H, s), 3,82 (2H, m), 3,41 (1H, m), 2,45 (1H, m), 1,84 (1H, m).

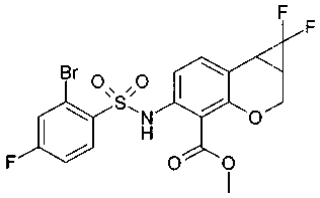
Промежуточное соединение 59. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 9, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 60) и N,N-диэтил-N-((Z)-1-трибутилстаннанилпроп-1-ен-3-ил)амина (промежуточное соединение 11), в виде бледно-желтого смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,11 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,13-7,04 (2H, m), 6,98 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,08 (1H, m), 4,38 (1H, d), 4,02 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,23-3,04 (2H, br s), 2,67 (1H, t), 2,60-2,43 (4H, br s), 3,32 (1H, m), 0,94 (6H, t).

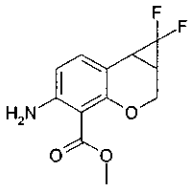
Промежуточное соединение 60. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 18, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 61) и 2-бром-4-фторбензолсульфонилхлорида, в виде бесцветного пенистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,58 (1H, s), 8,18 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,16-7,08 (1H, m), 4,38 (1H, d), 4,03 (1H, m), 3,91 (3H, s), 2,67 (1H, t), 2,32 (1H, m).

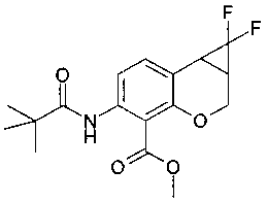
Промежуточное соединение 61. Метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 42, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(2,2-диметилпропиониламино)-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 62), в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,07 (1H, d), 6,30 (1H, d), 5,19-4,95 (2H br s), 4,32 (1H, d), 4,11 (1H, m), 3,87 (3H, s), 2,60 (1H, t), 2,27 (1H, m).

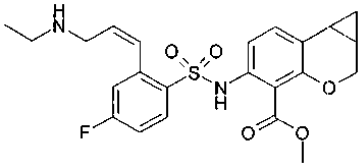
Промежуточное соединение 62. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2,2-диметилпропиониламино)-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Метил 7-(2,2-диметилпропиониламино)-2H-хромен-8-карбоксилат (промежуточное соединение 45, 1,0 г) растворили в диглиме (30 мл) и нагревали раствор до 160°C. Частями добавили хлордифторацетат натрия (4,27 г) за 15 мин, а последнюю порцию смыли диглимом (15 мл). После завершения добавления смесь нагревали при 180°C в течение 15 мин. После охлаждения смесь вылили в воду и экстрагировали этилацетатом, промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана, с градиентом 2,5-15%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2,2-диметилпропиониламино)-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,66 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}NMR ($CDCl_3$) δ: 9,86 (1H, br s), 8,12 (1H, d), 7,33 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,07 (1H, m), 3,92 (3H, s), 2,74 (1H, t), 2,34 (1H, m), 1,29 (9H, s).

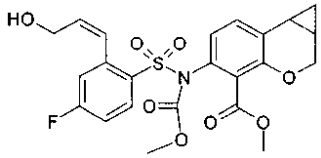
Промежуточное соединение 63. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Метансульфоновый ангидрид (0,09 г) добавили к перемешанной, охлажденной смеси метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-((Z)-3-гидроксипроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 64, 0,17 г) и N,N-ди-изопропил-N-этиламина (0,134 г) в ДХМ (10 мл) при 0°C. Оставили температуру повышаться до комнатной температуры и перемешивали смесь в течение 2 ч. Добавили раствор этиламина (2 М в толуоле, 2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем разбавили водой. Органический слой отделили, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,09 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,89 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,16 (1H, m), 7,08 (1H, d), 6,83 (1H, d), 6,58 (1H, d), 5,69 (1H, m), 4,17 (1H, d), 3,84-3,04 (2H, br s), 3,67 (3H, s), 3,58 (1H, d), 2,78 (2H, m), 1,83 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,04 (3H, t), 0,88 (1H, m), 0,64 (1H, m).

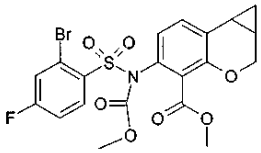
Промежуточное соединение 64. Метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[2-((Z)-3-гидроксипроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]-N-[метоксикарбонил]амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфонил)-N-(метоксикарбонил)амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 65, 0,6 г), (Z)-3-трибутилстаннанилпроп-2-ен-1-ола (промежуточное соединение 12, 0,81 г), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0,1 г) и три-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,07 г) в диоксане (18 мл) и ДМСО (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную смесь разбавили этилацетатом и промыли водой, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира, с градиентом 30-50%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[2-((Z)-3-гидроксипроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]-N-[метоксикарбонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,55 г) в виде грязновато-белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,19 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,16 (1H, m). 7,02 (1H, m), 6,96 (2H, m), 6,03 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,23 (2H, m), 3,88 (1H, dd), 3,71 (3H, 2s), 3,65 (3H, 2s), 2,06 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,25 (1H, m), 1,14 (1H, m).

Промежуточное соединение 65. Метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфонил)-N-(метоксикарбонил)амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

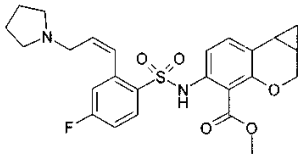


Раствор метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 41, 1,7 г) в ТГФ (20 мл) добавили к суспензии гидрида натрия (70% дисперсия в масле, 0,2 г) в ТГФ (10 мл). Полученный раствор перемешивали в

течение 30 мин, затем добавили метилхлорформиат (0,53 г). Полученную смесь перемешивает при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (30%), для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфонил)-N-(метоксикарбонил)амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (1,6 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,42 (1H, m), 7,48 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,19 (2H, m), 4,42 (1H, m), 3,95 (1H, dd), 3,86 (3H, s,), 3,69 (3H, s), 2,06 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,16 (2H, m).

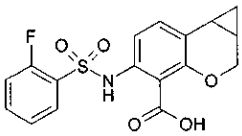
Промежуточное соединение 66. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как Промежуточное соединение 63, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-((Z)-3-гидроксипроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 64) и пирролидина, в виде коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС (способ D), время удерживания 1,28 (M+H) 487.

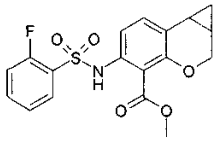
Промежуточное соединение 67. (1aRS,7bSR)-5-(2-Фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 68, 0,6 г) и гидроксида лития моногидрата (1,5 г) в диоксане (45 мл) и воде (13,8 мл) перемешивали и нагревали при 100°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток разбавили водой и подкислили до pH 3 при помощи 1 M хлороводородной кислоты. Выпавшее в осадок твердое вещество собрали фильтрацией для получения (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,58 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,05 (1H, br s), 9,96 (1H, s), 7.73 (2H, m), 7,45-7,31 (2H, m), 7,23 (1H, d), 6,64 (1H, d), 4,29 (1H, d), 3,74 (1H, d), 2,01 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,02 (1H, m), 0,81 (1H, m).

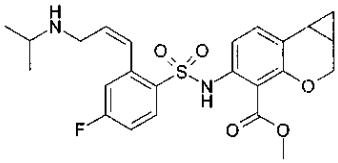
Промежуточное соединение 68. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 41, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42) и 2-фторбензолсульфонилхлорида.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,90 (1H, s), 7,84 (1H, dt), 7,53 (1H, m), 7,24-7,11 (4H, m), 4,34 (1H, d), 3,88 (3H, s), 3,80 (1H, dd), 1,91 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,02 (2H, m).

Промежуточное соединение 69. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

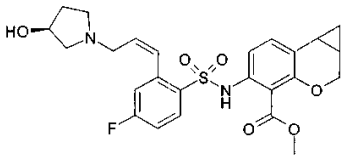


Получили по такому же способу, как Промежуточное соединение 63, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-((Z)-3-гидроксипроп-1-енил)-4-фторбензол-сульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 64) и 2-аминопропана.

ЖХМС (способ D), время удерживания 1,17 (M+H) 475.

Промежуточное соединение 70. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-

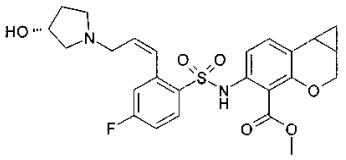
ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 63, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-((Z)-3-гидроксипроп-1-енил)-4-фторбензол-сульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 64) и (S)-3-гидроксипирролидина.

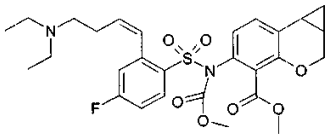
ЖХМС (способ D), время удерживания 1,14 (M+H) 503.

Промежуточное соединение 71. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 63, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-((Z)-3-гидроксипроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 64) и (R)-3-гидроксипирролидина, и использовали без дополнительного определения характеристик.

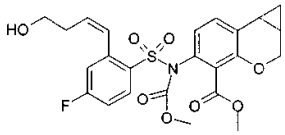
Промежуточное соединение 72. Метил (1aRS,7bSR)-5-{N-(метоксикарбонил)-N-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Метилсульфоновый ангидрид (0,062 г) добавили к перемешанной, охлажденной смеси метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-((Z)-4-гидроксибут-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетраги дроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 73, 0,12 г) и N,N-ди-изопропил-N-этиламина (0,046 г) в ДХМ (15 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Добавили диэтиламин (0,026 г), а затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь разбавили водой и экстрагировали ДХМ, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 2-10%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-{N-(метоксикарбонил)-N-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (0,08 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХМС (способ D), время удерживания 1,22 (M+H) 561.

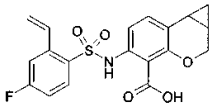
Промежуточное соединение 73. Метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-((Z)-4-гидроксибут-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как Промежуточное соединение 64, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфонил)-N-(метоксикарбонил)амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 65) и (Z)-4-трибутилстаннанилпроп-3-ен-1-ола (полученного в соответствии с публикацией Miura et al., Organic Letters, 2005, 7(3) 503).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,18 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,13 (3H, m), 6,96 (1H, d), 5,91 (1H, m), 4,44 (1H, m), 3,98 (1H, dd), 3,79 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,65 (3H, s), 2,49 (2H, m), 2,07 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,27 (1H, m), 1,15 (1H, m).

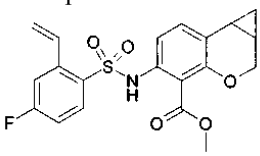
Промежуточное соединение 74. (1aRS,7bSR)-5-(4-Фтор-2-винилбензолсульфониламино)-1,1 a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Гидроксид лития (0,101 г) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-винилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 75, 0,150 г) в смеси диоксана (3 мл) и воды (0,6 мл) и облучали смесь в микроволновом реакторе при 130°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь упарили до сухости, а остаток подкислили добавлением 10% водного раствора лимонной кислоты (2 мл), экстрагировали ДХМ, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-10%, для получения (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-винилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,0,35 г) в виде стекловидного вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,69 (1H, br s), 8,10 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 7,31-7,17 (3H, m), 7,03 (1H, dt), 5,60 (1H, d), 5,50 (1H, d). 4,60 (1H, d), 4,04 (1H, d), 1,97 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,20 (1H, m), 0,99 (1H, m).

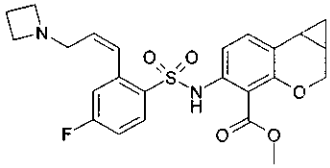
Промежуточное соединение 75. Метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-винилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 41, 0,1 г), винилбороновой кислоты пиниколового эфира (0,073 г), бис-(трифенилфосфин)палладия (II) хлорида (0,034 г) и карбоната цезия (0,215 г) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) дегазировали и продули аргоном, затем облучали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 20 мин. После охлаждения смесь разделили между 1 М хлороводородной кислотой и эти л ацетатом. Органический слой высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-винилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,15 г) в виде желтого стекловидного вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,99 (1H, br s), 7,97 (1H, dd), 7,38 (1H. dd), 7,21 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,00 (1H, m), 5,59 (1H, d), 5,38 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,77 (4H, m), 1,90 (1H, dt), 1,71 (1H, m), 1,00 (2H, m).

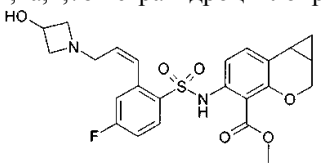
Промежуточное соединение 76. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[(Z)-3-(азетидини-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 63, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-((Z)-3-гидроксипроп-1-енил)-4-фторбензол-сульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклоиропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 64) и азетидина, в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (способ D), время удерживания 1,17 (M+H) 473.

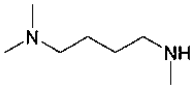
Промежуточное соединение 77. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[(Z)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 63, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-((Z)-3-гидроксипроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 64) 3-гидроксиазетидина, в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (способ D), время удерживания 1,15 (M+H) 489.

Промежуточное соединение 78. N-(4-Диметиламинобутил)-N-метиламин

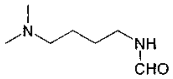


Раствор алюмогидрида лития в ТГФ (1 М, 28 мл) по каплям добавили к перемешанному, охлажденному раствору N-(4-диметиламинобутил)формамида (промежуточное соединение 79, 2,7 г) в ТГФ (60 мл), поддерживая температуру 0°C под атмосферой азота. После завершения добавления смесь перемешивали и нагревали при 75°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до 0°C и добавили этанол, за-

тем смесь упарили до сухости. Остаток разбавили смесью диэтилового эфира и ДХМ (30%), а твердое вещество отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения N-(4-диметиламинобутил)-N-метиламина (1,5 г) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,56 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,25 (2H, m), 2,20 (6H, s), 1,47 (4H, m).

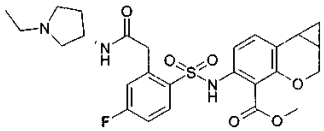
Промежуточное соединение 79. N-(4-Диметиламинобутил)формамид



Раствор 4-диметиламинобутиламина (3,0 г) в этилформиате (30 мл) перемешивали и нагревали с дефлегматором под атмосферой азота в течение 3 ч. После охлаждения смесь упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ (20%), для получения N-(4-диметиламинобутил)формамида (2,7 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,14 (1H, s), 6,80 (1H, s), 3,50 (2H, m), 2,28 (2H, m), 2,20 (6H, s), 1,61 (4H, m).

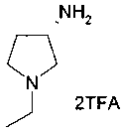
Промежуточное соединение 80. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор метил (1aRS,7bSR)-5-(2-карбоксиметил-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 83, 0,180 г), (S)-1-этилпирролидин-3-иламина дитрифторуксуснокислой соли (промежуточное соединение 81, 0,171 г), EDAC (0,144 г) и триэтиламина (0,202 г) в ДХМ (5 мл) оставили стоять при комнатной температуре в течение 6 дней, затем промыли водой и отфильтровани через фазовый разделитель. Фильтрат напрямую очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-20% для получения метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,178 г) в виде грязновато-белого пенистого вещества.

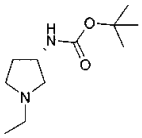
ЖХМС (способ E), время удерживания 2,57 (M+H) 532.

Промежуточное соединение 81. (S)-1-Этилпирролидин-3-иламина дитрифторуксуснокислая соль



Раствор трет-бутил ((S)-1-этилпирролидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 82, 0,107 г) в растворе трифторуксусной кислоты (2 мл) и ДХМ (2 мл) оставили стоять при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали in vacuo Остаток перегнали азеотропной перегонкой с толуолом для получения (S)-1-этилпирролидин-3-иламина дитрифторуксуснокислой соли (0,231 г) в виде светло-коричневого смолянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

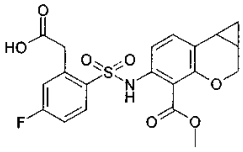
Промежуточное соединение 82. трет-Бутил ((S)-1-этилпирролидин-3-ил)карбамат



Смесь трет-бутил (S)-пирролидин-3-илкарбамата (1,048 г), йодэтана (0,90 г) и карбоната калия (1,55 г) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, затем отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток растерли с ДХМ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-35%, для получения трет-бутил ((S)-1-этилпирролидин-3-ил)карбамата (0,891 г) в виде смолянистого вещества светлого цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 5,11 (1H, br, s), 4,29 (1H, br, s), 3,88 (1H, br, s), 3,18 (1H, br, s), 2,90 (2H, br, m), 2,76 (2H, br, m), 2,62 (1H, br, q), 2,38 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,28 (3H, t).

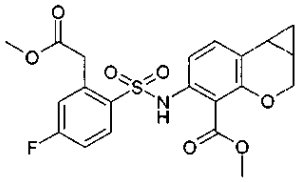
Промежуточное соединение 83. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-карбоксиметил-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



1 М раствор гидроксида натрия (3 мл) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-метоксикарбонилметилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 84, 0,438 г) в метаноле (6 мл) и нагревали смесь при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь упарили до сухости, а остаток растворили в этилацетате и воде, и подкислили концентрированной хлороводородной кислотой. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, а фильтрат концентрировали in vacuo, остаток растворили в толуоле и повторно упарили для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2-карбоксиметил-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,422 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,83 (1H, br, s), 7,86 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,01 (3H, m), 4,32 (1H, d), 4,00 (2H, m), 3,76 (1H, d), 3,73 (3H, s), 1,94 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,02 (2H, m).

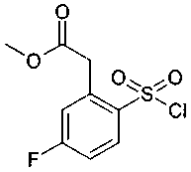
Промежуточное соединение 84. Метил (1aRS,7bSR)-5-[4-фтор-2-(метоксикарбонилметил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор метил (2-хлорсульфонил-5-фторфенил)ацетата (промежуточное соединение 85, 0,293 г) и метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 0,219 г) в пиридине (1 мл) и ДХМ (3 мл) оставили стоять при комнатной температуре в течение 4 дней. Смесь разбавили ДХМ, промыли 2 М хлороводородной кислотой и отфильтровали через фазовый разделитель. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-40%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[4-фтор-2-(метоксикарбонилметил)-бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0.438 г) в виде бесцветного смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,77 (1H, br, s), 7,84 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,01 (3H, m), 4,33 (1H, d), 4,01 (2H, s), 3,79 (1H, d), 3,76 (3H, s), 3,69 (3H, s), 1,93 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,03 (2H, m).

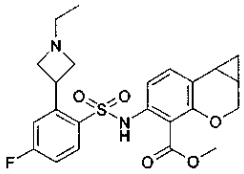
Промежуточное соединение 85. Метил (2-хлорсульфонил-5-фторфенил)ацетат



Метил (3-фторфенил)ацетат (1,51 г) по каплям добавили к хлорсульфоновой кислоте (7 мл) при перемешивании и охлаждении на льду. Охлаждающую баню убрали, а смесь оставили стоять при комнатной температуре в течение 16 ч, затем осторожно добавили к смеси льда и этилацетата. Органический слой отделили, промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-20%, для получения метил (2-хлорсульфонил-5-фторфенил)ацетата (1,42 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,16 (1H, dd), 7,21 (2H, m), 4,19 (2H, s), 3,76 (3H, s).

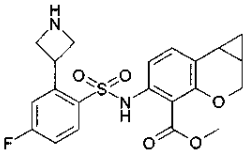
Промежуточное соединение 86. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилазетидин-3-ил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(азетидин-3-ил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 87, 0,216 г), йодэтана (0,078 г) и карбоната калия (0,138 г) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-15%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилазетидин-3-ил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,051 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,97 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,24 (1H,d), 6,99 (1H, dt), 6,96 (1H, d), 4,35 (1H, d), 4,31 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,77 (1H, d), 3,58 (2H, m), 3,22 (2H, br. m), 2,53 (2H, q), 1,93 (1H, m), 1,74 (1H, q), 0,99 (5H, m).

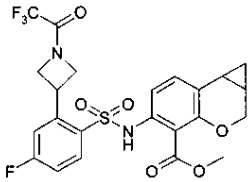
Промежуточное соединение 87. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(азетидин-3-ил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-{4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил]бензол-сульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 88, 0,294 г) и карбоната калия (0,155 г) в метаноле (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Смесь концентрировали in vacuo, а остаток растерли с 10% метанола в ДХМ и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-40%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(азетидин-3-ил)-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,216 г) в виде бледно-желтого пенистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,94 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,27 (1H,d), 7,09 (1H, dt), 6,99 (1H, d), 4,87 (1H, m), 4,32 (3H, m), 4,12 (2H, t), 3,78 (1H, m), 3,73 (3H, s), 1,94 (1H, m), 1,73 (1H, m), 0,99 (2H, m).

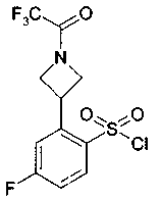
Промежуточное соединение 88. Метил (1aRS,7bSR)-5-{4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор метил 4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил]бензолсульфонилхлорида (Промежуточное соединение 89, 0,192 г) и метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 0,122 г) в пиридине (1 мл) и ДХМ (3 мл) оставили стоять при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавили ДХМ, промыли 1 М хлороводородной кислотой и отфильтровали через фазовый разделитель. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-30%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-{4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (0,294 г) в виде бесцветного смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,99 (1H, br, s), 7,99 (1H, m), 7,81 (2H, m), 7,06 (2H, m), 4,68 (2H, m), 4,41 (1H, m), 4,34 (1H, d), 4,19 (1H, m), 4,08 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,72 (3H, s), 1,94 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,02 (2H, m).

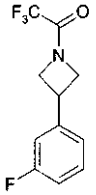
Промежуточное соединение 89. 4-Фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)-азетидин-3-ил]бензолсульфонилхлорид



Хлорсульфоновую кислоту (5 мл) добавили к 2,2,2-трифтор-1-[3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил]этанона (промежуточное соединение 90, 1,15 г) при перемешивании и охлаждении на льду. Смесь перемешивали в течение 1 ч, затем осторожно вылили в смесь льда и этилацетата. Органический слой промыли водой и концентрировали in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-20%. для получения 4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-ил]бензолсульфонилхлорида (0,910 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,22 (1H, m), 7,51 (1H, dd), 7,26 (1H, m), 4,95 (2H, m), 4,70 (1H, t), 4,42 (1H, m), 4,31 (1H, m).

Промежуточное соединение 90. 2,2,2-Трифтор-1-[3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил]этанон

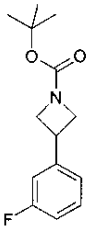


Раствор трет-бутил 3-(3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 92, 2,51 г) в трифторуксусной кислоте (15 мл) и ДХМ (15 мл) оставили стоять при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали in vacuo, а остаток перегнали азеотропной перегонкой с толуолом.

Остаток растворили в ДХМ (15 мл) и пириден (5 мл) и добавили трифторуксусный ангидрид (3,15 г). Смесь оставили стоять при комнатной температуре в течение 30 мин, затем промыли 1 М хлороводородной кислотой и отфильтровали через фазовый разделитель. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-20%, для получения 2,2,2-трифтор-1-[3-(3-фторфенил)азетидин-1-ил]этанона (2,31 г) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,36 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,02 (2H, m), 4,81 (1H, t), 4,57 (1H, t), 4,44 (1H, dd), 4,20 (1H, dd), 3,96 (1H, m).

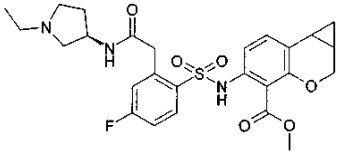
Промежуточное соединение 91. трет-Бутил 3-(3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилат



Раствор 1,2-дибромэтана (0,30 г) в безводном ДМФ (25 мл) перемешивали с цинковой пылью (1,39 г) при 70°C в течение 10 мин, затем охладили до комнатной температуры и добавили хлортриметилсилан (0,155 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавили трет-бутил 3-йодазетидин-1-карбоксилат (5 г) и продолжали перемешивание при 40°C в течение 45 мин, затем добавили раствор 3-фторйодбензола (4,08 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,325 г) и трис(2-фурил)фосфина (0,165 г) в ДМФ (15 мл) и перемешивали смесь при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь разбавили водой и этилацетатом и отфильтровали через целит. Органический слой дважды промыли водой, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-10%. Неочищенный продукт дополнительно очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ и циклогексана с градиентом 0-100%, для получения трет-бутил 3-(3-фторфенил)азетидин-1-карбоксилата (2,52 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

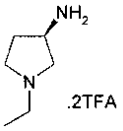
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,32 (1H, m), 6,90-7,11 (3H, m), 4,34 (2H, t), 3,95 (2H, dd), 3,72 (1H, m), 1,48 (9H, s).

Промежуточное соединение 92. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



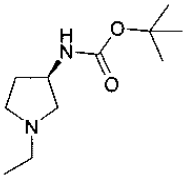
Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 80, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(2-карбоксиметил)-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 83) и (R)-1-этилпирролидин-3-иламина дитрифторуксуснокислой соли (промежуточное соединение 93), в виде светло-коричневого пенистого вещества. ЖХМС (Способ E), время удерживания 2,57 (M+H) 532.

Промежуточное соединение 93. (R)-1-Этилпирролидин-3-иламина дитрифторуксуснокислая соль



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 81, исходя из трет-бутил ((R)-1-этилпирролидин-3-ил)карбамата, в виде светло-коричневого смолянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 94. трет-Бутил ((R)-1-этилпирролидин-3-ил)карбамат

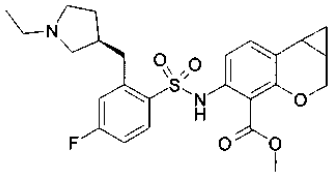


Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 82, исходя из трет-бутил (R)-пирролидин-3-ил-карбамата и йодэтана, в виде смолянистого вещества светлого цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 5,09 (2H, br, s), 4,25 (1H, br, s), 3,08 (1H, br, s), 2,82 (2H, br, m), 2,69 (2H, br, q),

2,52 (1H, br, q), 2,35 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,21 (3H, t).

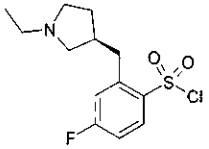
Промежуточное соединение 95. Метил (1aS,7bR)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 0,257 г) в ДХМ (10 мл) и пиридине (5 мл) обработали раствором 2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорида (промежуточное соединение 96, 0,36 г) в ДХМ (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь упарили до сухости, а остаток повторно растворили в ДХМ, промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-10%, затем промыли 100% метанолом для получения метил (1aS,7bR)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (0,13 г) в виде смолянистого вещества.

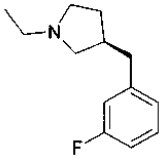
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,88 (1H, br t), 7,23 (1H, d), 7,13(1H, br d), 6,98 (2H, m), 4,33 (1H, d), 3,79 (1H, d), 3,77 (3H, s), 3,20-2,90 (6H, m) 2,24 (1H, br s), 2,04-1,18 (3H, br s), 1,93 (2H, dt), 1,74 (1H, q), 1,45 (3H, t), 1,02 (2H, m).

Промежуточное соединение 96. 2-((R)-1-Этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорид



Раствор (R)-1-этил-3-(3-фторбензил)пирролидина (промежуточное соединение 97, 0,24 г) в ДХЭ (1,2 мл) осторожно добавили к хлорсульфоновой кислоте и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь осторожно вылили в ледяную воду и экстрагировали ДХМ, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорида (0,36 г) в виде маслянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

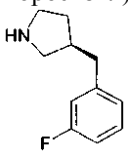
Промежуточное соединение 97. (R)-1-Этил-3-(3-фторбензил)-пирролидин



Этилбромид (0,22 г) добавили к суспензии 3-(R)-(3-фторбензил)пирролидина (Промежуточное соединение 98. 0,36 г) и карбоната калия (0,55 г) в ацетонитриле и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь разбавили этилацетатом, отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток растерли с ДХМ, растворитель декантировали и упарили до сухости для получения (R)-1-этил-3-(3-фторбензил)пирролидина (0,24 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, m), 6,95 (1H, d), 6,88 (2H, m), 2,73-2,60 (4H, m), 2,52-2,38 (4H, m), 2,17 (1H, dd), 1,97 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,09 (3H, t).

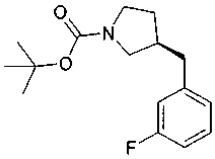
Промежуточное соединение 98. 3-(R)-(3-Фторбензил)пирролидин



Трифторуксусную кислоту (10 мл) добавили к раствору трет-бутил (R)-3-(3-фторбензил)-пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 99, 0,515 г) в ДХМ (10 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь упарили до сухости, а остаток разделили между ДХМ и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический экстракт отделили, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 3-(R)-(3-фторбензил)пирролидина (0,402 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,30-7,23 (2H, m), 6,94 (1H, d), 6,88 (1H, dt), 3,45-3,16 (3H, br m), 2,90 (1H, m), 2,76 (2H, d), 2,63 (1H, m), 2,12 (1H, m), 1,74 (1H, m).

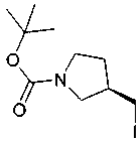
Промежуточное соединение 99. трет-Бутил (R)-3-(3-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилат



Йодид никеля (0,147 г), транс-2-аминоциклогексанола HCl соль (0,74 г), 3-фторбензолбороновую кислоту (0,78 г) и гексаметилдисилазид натрия (0,208 г) поместили в закрытую пробирку и дегазировали, и продули аргоном. Добавили изопропанол (8 мл) и перемешивали смесь при 40°C в течение 5 мин. Добавили раствор трет-бутил (R)-3-йодметилпирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 100, 1,44 г) в изопропаноле (8 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 70°C в течение ночи. После охлаждения смесь разбавили этилацетатом, отфильтровали через Целит, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-60%, для получения трет-бутил (R)-3-(3-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (0,515 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,27-7,21 (2H, m), 6,95-6,84 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3,26 (1H, m), 2,98 (1H, dd), 2,67 (2H, m), 2,40 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,46 (9H, s).

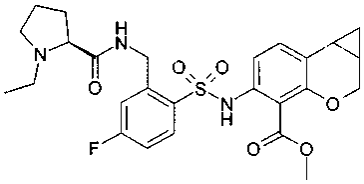
Промежуточное соединение 100. трет-Бутил (R)-3-йодметилпирролидин-1-карбоксилат



Йод (1,91 г) частями добавили к энергично перемешиваемой, охлажденной на льду суспензии имидазола (0,681 г) и трифенилфосфина (1,97 г) в диэтиловом эфире (12 мл). Затем смесь перемешивали в течение 10 мин, затем по каплям добавили раствор трет-бутил (R)-3-гидроксиметилпирролидин-1-карбоксилата (1 г) в диоксане (6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавили диэтиловым эфиром и отфильтровали. Твердое вещество промыли диэтиловым эфиром, а объединенный фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана с градиентом 0-20%, для получения трет-бутил (R)-3-йодметилпирролидин-1-карбоксилата (1,44 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,64-3,46 (2H, m), 3,33 (1H, m), 3,19 (2H. d), 3,02 (1H, dd), 2,49 (1H, m), 2,07 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,46 (9H, s).

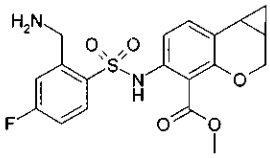
Промежуточное соединение 101. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламинометил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-аминометил-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 102, 0,515 г), HATU (0,483 г), (S)-N-этилпирролидин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 106, 0,182 г) и N,N-ди-изопропил-N-этиламина (0,328 г) в сухом ДМФ (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток разбавили водой и экстрагировали этилацетатом, промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 1-2%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламинометил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (0,505 г) в виде стеклообразного твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,2-8,9 (1H, br s), 7,82 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,00 (1H, dt), 6,95 (1H, dd), 4,75 (2H, m), 4,33 (1H, d), 3,99 (1H, br s), 3,79 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,15-2,87 (3H, m), 2,48 (1H, m), 2,02 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,20 (3H, m), 1,02 (2H, m).

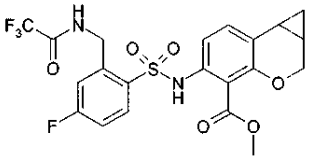
Промежуточное соединение 102. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-(аминометил)-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопрола[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор карбоната калия (2,1 г) в воде добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-трифторацетиламинометил)бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 103, 1,53 г) в метаноле (50 мл), и полученную смесь перемешивали и нагревали при 45°C в течение 4 ч. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток разбавили водой и насытили солью. Полученное твердое вещество собрали фильтрацией, промыли водой и этилацетатом, затем высушили под вакуумом при 50°C для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2-аминометил)-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (1,06 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,52 (1H, br s), 7,99 (1H, dd), 7,32 (2H, m), 6,89 (1H, d), 6,74 (1H, d), 4,32 (2H, s), 4,17 (1H, d), 3,70 (3H, s), 3,64 (1H, d), 1,82 (1H, m), 1,65 (1H, m), 0,89 (1H, m), 0,61 (1H, m).

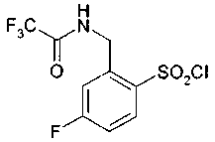
Промежуточное соединение 103. Метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-трифторацетиламинометил)бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-гетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (промежуточное соединение 42, 0,972 г) добавили к раствору 4-фтор-2-(трифторацетиламинометил)бензолсульфонилхлорида (промежуточное соединение 104, 1,53 г) в ДХМ (25 мл) и пиридине (6 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавили ДХМ, промыли водой, HCl (1 M), водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана, с градиентом 5-30%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2-трифторацетиламинометил)-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопрона-[c]хромен-4-карбоксилата (1,76 г) в виде стеклообразного пенистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,04 (1H, br s), 7,83 (1H, dd), 7,49 (1H, br t), 7,30 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,06 (1H, dt), 4,61 (2H, d), 4,34 (1H, d), 3,78 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 1,95 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,04 (2H, m).

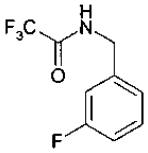
Промежуточное соединение 104. 4-Фтор-2-(трифторацетиламинометил)бензолсульфонилхлорид



3-Фтор-N-трифторацетилбензиламин (Промежуточное соединение 105, 1,11 г) частями добавили к хлорсульфоновой кислоте (5 мл), перемешивая и охлаждая на ледяной бане. После завершения добавления ледяную баню убрали, а смесь оставили нагреваться комнатной температуры, затем нагревали до 70°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь медленно добавили ко льду, и полученную суспензию экстрагировали этилацетатом, промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 4-фтор-2-(трифторацетиламинометил)бензолсульфонилхлорида (1,53 г) в виде коричневого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,18 (1H, dd), 7,47 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,18 (1H, br s), 4,92 (2H, d).

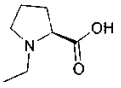
Промежуточное соединение 105. 3-Фтор-N-трифторацетилбензиламин



Трифторуксусный ангидрид (5,05 г) по каплям добавили к охлажденному на льду раствору 3-фторбензиламина (2,5 г) и триэтиламина (2,22 г) в этилацетате (75 мл), поддерживая температуру ниже 10°C. Смесь перемешивали при -0-5°C в течение 1 ч, затем оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Добавили воду и разделили слои. Органический слой промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 3-фтор-N-трифторацетилбензиламина (4,58 г) в виде маслянистого вещества, которое кристаллизовалось при стоянии в белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,34 (1H, m), 7,03 (3H, m), 6,72 (1H, br s), 4,53 (2H, d).

Промежуточное соединение 106. (S)-N-Этилпирролидин-2-карбоновая кислота

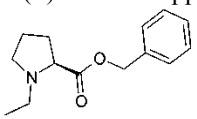


Палладий на углероде (10%, 0,2 г) добавили к раствору бензил (S)-N-этилпирролидин-2-кар-

боксилата (промежуточное соединение 107, 0,603 г) под атмосферой азота. Затем смесь гидрогенировали под давлением 4 бар в течение 3 ч. Смесь отфильтровали через Целит, а фильтрат упарили до сухости для получения (S)-N-этилпирролидин-2-карбоновой кислоты (0,378 г) в виде смолянистого твердого вещества соломенного цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 4,01 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,31 (1H, m), 3,18 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,02 (2H m), 1,39 (3H, t).

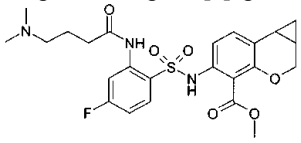
Промежуточное соединение 107. Бензил (S)-N-этилпирролидин-2-карбоксилата гидрохлорид



Йодэтан (1,34 г) добавили к смеси бензил (S)-пирролидин-2-карбоксилата (1,0 г) и карбоната калия (1,77 г) в сухом ДМФ (7 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь разбавили водой, экстрагировали этилацетатом, промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана с градиентом 10-20%, для получения бензил (S)-N-этилпирролидин-2-карбоксилата (0,643 г) в виде маслянистого вещества бледно-соломенного цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,17 (2H, s), 3,19 (2H, m), 2,74 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,12 (1H, m) 1,93 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,10 (3H, t)

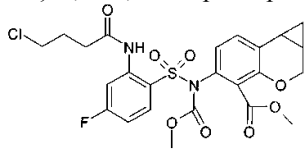
Промежуточное соединение 108. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутириламино)-4-фторбензолсульфониламиво]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-(4-хлорбутириламино)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 109, 0,15 г) и диметиламина (30% водный раствор, 5 мл) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали и нагревали при 40°C в течение 10 ч. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток экстрагировали смесью этилацетата и ТГФ (50%), высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили тонкослойной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ (10%), для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутириламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (0,14 г) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (способ D), время удерживания 1,24 (M+H) 506.

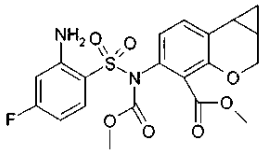
Промежуточное соединение 109. Метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-(4-хлорбутириламино)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a 2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



4-Хлорбутирилхлорид (3,0 г) добавили к перемешанному, охлажденному раствору метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(метоксикарбонил)-N-(2-амино-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 110, 0,135 г) и триэтиламина (1,0 г) в ТГФ (10 мл) при 0°C. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира, с градиентом 20-25%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[метоксикарбонил]-N-[2-(4-хлорбутириламино)-4-фторбензолсульфонил]амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,15 г)) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (способ D), время удерживания 1,72 (M+H) 555.

Промежуточное соединение 110. Метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(метоксикарбонил)-N-(2-амино-4-фторбензолсульфонил)амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

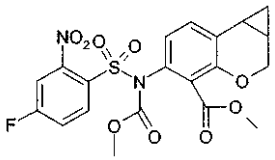


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(метоксикарбонил)-N-(4-фтор-2-нитробензолсульфонил)амино]-

1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 111, 0,2 г), цинка (0,54 г) и уксусной кислоты (0,5 г) в этаноле (20 мл) перемешивали и нагревали с дефлегматором в течение 1 ч. После охлаждения твердое вещество отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток обработали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира с градиентом 30-50%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(метоксикарбонил)-N-(2-амино-4-фторбензолсульфонил)амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,15 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,74 (1H, m), 7,36 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,47 (1H, m), 6,39 (1H, d), 5,37 (2H, m), 4,42 (1H, m), 3,91 (1H, d), 3,74 (3H, 2s), 3,70 (3H, 2s), 2,06 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,28 (1H, m), 1,15 (1H, m).

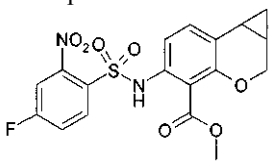
Промежуточное соединение 111. Метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(метоксикарбонил)-N-(4-фтор-2-нитробензолсульфонил)амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроцикпопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-нитробензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-гетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 112, 0,25 г) в ТГФ (10 мл) по каплям добавили при перемешивании к охлажденной суспензии гидрида натрия (0,1 г) в ТГФ (5 мл) при 0°C. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. По каплям добавили метилхлорформиат (0,3 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(метоксикарбонил)-N-(4-фтор-2-нитробензолсульфонил)амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,2 г) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (способ D), время удерживания 1,58 (M+H) 481.

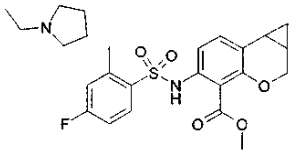
Промежуточное соединение 112. Метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-нитробензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 0,1 г), 4-фтор-2-нитробензолсульфонилхлорида (0,115 г) и пиридина (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток разделили между этилацетатом и водой. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (20%), для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-нитробензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,11 г) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,56 (1H, br s), 7,92 (1H, m), 7,55 (1H, dd), 7,31 (2H, m), 7,24 (1H, m), 4,34 (1H, d), 3,85 (3H, s), 3,82 (1H, d), 1,98 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,08 (2H, m).

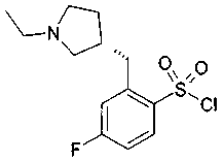
Промежуточное соединение 113. Метил (1aS,7bR)-5-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор метил 5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 0,19 г) в ДХМ (10 мл) и пиридине (3,5 мл) обработали раствором 2-((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорида (промежуточное соединение 114, 0,26 г) в ДХМ (5 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 40°C в течение 1 ч. Полученную смесь упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ и метанола, с градиентом 0-25%, затем промыли 100% метанолом для получения метил (1aS,7bR)-5-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,107 г) в виде смолянистого вещества.

ЖХМС (способ A), время удерживания 2,29 (M+H) 489.

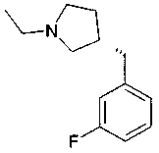
Промежуточное соединение 114. 2-((S)-1-Этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорид



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 96, исходя из (S)-1-этил-3-(3-фторбензил)пирролидина (промежуточное соединение 115).

ЖХМС (способ А), время удерживания 1,95 (M+H) 308.

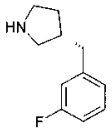
Промежуточное соединение 115. (S)-1-Этил-3-(3-фторбензил)пирролидин



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 97, исходя из 3-(S)-(3-фторбензил)пирролидина (промежуточное соединение 116).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, m), 6,95 (1H, d), 6,88 (2H, m), 2,81-2,62 (4H, br m), 2,61-2,39 (4H, br m), 2,21 (1H, br s), 1,99 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,11 (3H, t).

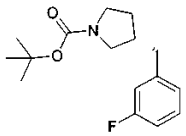
Промежуточное соединение 116. 3-(S)-(3-Фторбензил)пирролидин



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 98, исходя из трет-бутил (S)-3-(3-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 117).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,27 (1H, ш), 6,96-6,84 (3H, m), 3,32 (1H, m), 3,25 (1H, dd), 3,16 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,73 (2H, d), 2,58 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,68 (1H, m).

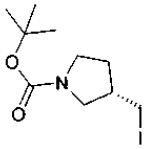
Промежуточное соединение 117. трет-Бутил (S)-3-(3-фторбензил)пирролидин-1-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 99, исходя из трет-бутил (S)-3-йодметилпирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 118).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,27 (1H, m), 6,97-6,83 (3H, m), 3,46 (2H, m), 3,25 (1H, m), 2,98 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,40 (1H, m), 1,91 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,45 (9H, s).

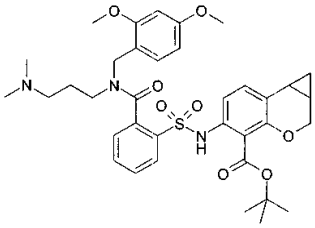
Промежуточное соединение 118. трет-Бутил (S)-3-йодметилпирролидин-1-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 100, исходя из трет-бутил (S)-3-гидроксиметилпирролидин-1-карбоксилата.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,59 (1H, dd), 3,51 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,19 (2H, d), 3,02 (1H, dd), 2,49 (1H, m), 2,07 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,46 (9H, s).

Промежуточное соединение 119. трет-Бутил (1aRS,7bSR)-5-{2-[N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламинопропил)карбамоил]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

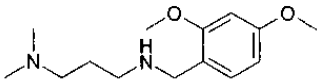


Раствор N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламинопропил)амина (промежуточное соединение 120, 0,179 г) в ДХМ (2 мл) по каплям добавили при перемешивании к охлажденному раствору 2-хлор-

сульфонилбензоилхлорида (промежуточное соединение 121, 0,17 г) в ДХМ (20 мл) при 0°С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 1 ч, затем добавили раствор трет-бутил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 122, 0,185 г) в ДХМ (2 мл). Полученную смесь перемешивали и нагревали при 30-35°С в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очистили ВЭЖХ (С18) для получения трет-бутил (1aRS,7bSR)-5-{2-[N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламинопропил)карбамоил]бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (0,03 г) в виде желтого маслянистого вещества.

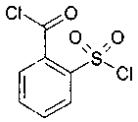
ЖХМС (способ D), время удерживания 3,16 (M+H) 680.

Промежуточное соединение 120. N-(2,4-Диметоксибензил)-N-(3-диметиламинопропил)амин



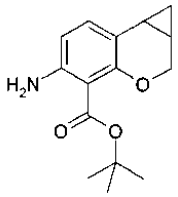
Смесь 3-диметиламинопропиламина (3,06 г), 2,4-диметоксибензальдегида (6,0 г) и триацетоксиборгидрида натрия (9,54 г) в метаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток растворили в этилацетате и промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламинопропил)амина (7,2 г) в виде коричневого маслянистого вещества, которое использовали напрямую, без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 121. 2-Хлорсульфонилбензоилхлорид



Смесь 1,1-диоксо-1H-1лямбда*6*бензо[c][1,2]оксатиол-3-она (4,5 г) и пентахлорида фосфора (15 г) перемешивали и нагревали при 60°С в течение ночи. После охлаждения добавили смесь льда и воды, и экстрагировали раствор ДХМ, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 2-хлорсульфонилбензоилхлорида (5 г) в виде желтого твердого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

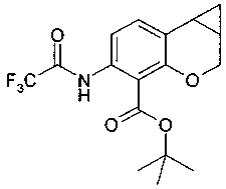
Промежуточное соединение 122. трет-Бутил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Боргидрид натрия (0,32 г) частями добавили к перемешанному раствору трет-бутил (1aRS,7bSR)-5-(трифторацетиламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 123, 0,5 г) в этаноле (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали под вакуумом. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира с градиентом 2-4%, для получения трет-бутил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,2 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,04 (1H, d), 6,25 (1H, d), 4,57 (2H, br s), 4,32 (1H, d), 3,87 (1H, d), 1,86 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,60 (9H, s), 0,95 (2H, m).

Промежуточное соединение 123. трет-Бутил (1aRS,7bSR)-5-(трифторацетиламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

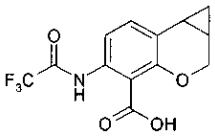


Смесь (1aRS,7bSR)-5-(трифторацетиламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 124, 0,97 г), DMAP (0,2 г), дициклогексилкарбодиимида (1,33 г) и ди-трет-бутилдикарбоната (3,51 г) в трет-бутаноле (20 мл) перемешивали и нагревали с дефлегматором в течение 7 ч. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (2%), для получения трет-бутил (1aRS,7bSR)-5-(трифторацетиламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбок-

силата (0,5 г) в виде желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,47 (1H, br s), 7,89 (1H, d), 7,34 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,88 (1H, d), 2,02 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,60 (9H, s), 1,09 (2H, m).

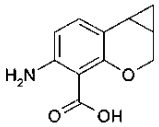
Промежуточное соединение 124. (1aRS,7bSR)-5-(Трифторацетиламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Трифторуксусный ангидрид (2,98 г) по каплям добавили к перемешанному, охлажденному раствору (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 125, 0,97 г) и триэтиламина (2,39 г) в ТГФ (20 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавили воду и экстрагировали смесь этилацетатом, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (2%), для получения (1aRS,7bSR)-5-(трифторацетиламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,97 г) в виде белого твердого вещества.

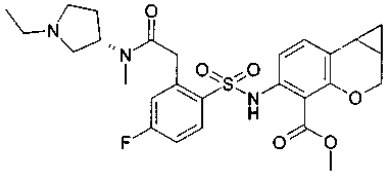
^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,92 (1H, d), 7,28 (1H, d), 4,54 (1H, d), 3,94 (1H, d), 2,27 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,21 (1H, m), 0,95 (1H, m).

Промежуточное соединение 125. (1aRS,7bSR)-5-Амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 1,0 г) и гидроксида лития моногидрата (0,96 г) в диоксане (16 мл) и воде (14 мл) перемешивали и нагревали при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток разбавили водой и нейтрализовали до pH 7 муравьиной кислотой. Затем смесь экстрагировали этилацетатом, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости для получения (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты (0,97 г) в виде желтого маслянистого вещества. ЖХМС (Способ D), время удерживания 2,13 (M+H) 206.

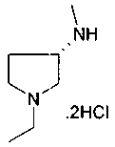
Промежуточное соединение 126. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



EDAC (0,058 г) добавили к перемешанному раствору метил (1aRS,7bSR)-5-(2-карбоксимтели-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 83, 0,109 г) в ДХМ (3 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавили раствор N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метиламина дигидрохлорида (промежуточное соединение 127, 0,102 г) и триэтиламина (0,151 г) в ДХМ (3 мл) и перемешивали смесь в течение 17 ч. Смесь упарили in vacuo, а остаток растворили в диоксане (4 мл) и нагревали смесь при 75°C в течение 20 ч. После охлаждения смесь разбавили ДХМ и водой и отфильтровали через фазовый разделитель. Фильтрат упарили in vacuo, а остаток объединили с продуктом такой же реакции, выполненной ранее. Материал очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-50%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-этилпирролидин-3-ил)метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,48 г) в виде светло-коричневого пенистого вещества.

ЖХМС (способ E), время удерживания 2,65 (M+H) 546.

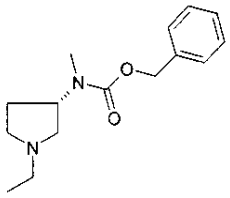
Промежуточное соединение 127. N-((S)-1-Этилпирролидин-3-ил)-N-метиламина дигидрохлорид



Смесь бензил N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамата (промежуточное соединение 128,

0,682 г) и 10% палладия на углероде (0,10 г) в этаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре под атмосферой водорода в течение 3 ч. Смесь отфильтровали и добавили концентрированную хлороводородную кислоту (2 мл). Раствор упарили in vacuo, затем повторно растворили в смеси толуола и этанола, затем повторно упарили для получения N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метиламина дигидрохлорида (0,531 г) в виде вязкого маслянистого вещества светлого цвета, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

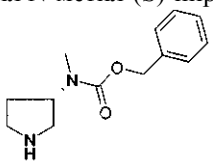
Промежуточное соединение 128. Бензил N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамат



Смесь бензил N-метил-(S)-пирролидин-3-илкарбамата (промежуточное соединение 129, 1,28 г), йодэтана (0,853 г) и карбоната калия (1,51 г) в ацетонитриле (12 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь упарили in vacuo, а остаток подщелочили 5 М раствором гидроксида натрия и отфильтровали через фазовый разделитель. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-30%, для получения бензил N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамата (0,686 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,84 (1H, br, s), 2,91 (3H, s), 2,30-2,82 (6H, m), 2,12 (1H, br, m), 1,79 (1H, m), 1,10 (3H, t).

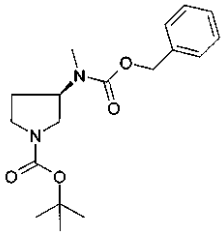
Промежуточное соединение 129. Бензил N-метил-(S)-пирролидин-3-илкарбамат



Раствор трет-бутил (S)-3-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 130, 1,81 г) в трифторуксусной кислоте (8 мл) и ДХМ (8 мл) оставили стоять при комнатной температуре в течение 30 мин. Полученную смесь концентрировали in vacuo, а остаток растворили в ДХМ и насыщенном солевом растворе, подщелочили 2 М гидроксидом натрия и отфильтровали через фазовый разделитель. Фильтрат концентрировали in vacuo для получения бензил N-метил-(S)-пирролидин-3-илкарбамата (1,46 г) в виде маслянистого вещества светлого цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,68 (1H, br, m), 3,08 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,76-2,95 (3H, m), 2,01 (1H, m), 1,75 (1H, m).

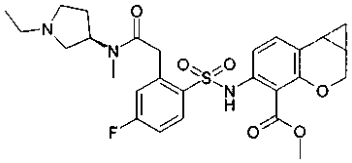
Промежуточное соединение 130. трет-Бутил (S)-3-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино)пирролидин-1-карбоксилат



Гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 0,32 г) добавили к перемешанному раствору трет-бутил (S)-3-бензилоксикарбониламинопирролидия-1-карбоксилата (полученного в соответствии с публикацией Cheng et al., WO 2007142585, 1,73 г) в ТГФ (20 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин. Добавили йодметан (1,85 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Осторожно добавили метанол, чтобы разрушить избыток гидрида натрия, затем добавили этилацетат и воду, а органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo для получения трет-бутил (S)-3-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино)пирролидин-1-карбоксилата (1,66 г) в виде маслянистого вещества бледного цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,36 (5H, m), 5,15 (2H, s), 4,79 (1H, br, s), 3,54 (2H, br, m), 3,11-3,38 (2H, br, m), 2,86 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,46 (9H, s).

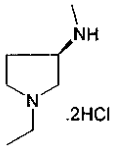
Промежуточное соединение 131. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 126, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(2-карбоксиметил)-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 83) и N-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метиламина дигидрохлорида (промежуточное соединение 132), в виде светло-коричневого пенистого вещества.

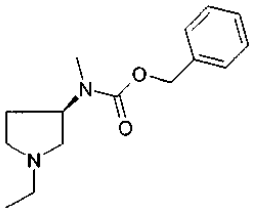
ЖХМС (способ E), время удерживания 2,63 (M+H) 546.

Промежуточное соединение 132. N-((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)-N-метиламина дигидрохлорид



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 127, исходя из бензил N-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамата (промежуточное соединение 133), в виде вязкого маслянистого вещества светлого цвета, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

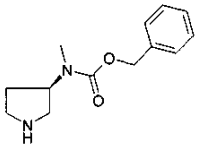
Промежуточное соединение 133. Бензил N-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 128, исходя из бензил N-метил-(R)-пирролидин-3-илкарбамата (содержащего мостиковые или конденсированные кольца и промежуточного соединения 134) и йодэтана, в виде маслянистого вещества светлого цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,84 (1H, br, s). 2,91 (3H, s), 2,30-2,87 (6H, m), 2,12 (1H, br, m), 1,80 (1H, m), 1,10 (3H, t).

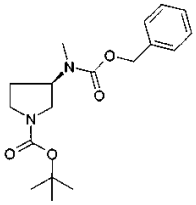
Промежуточное соединение 134. Бензил N-метил-(R)-пирролидин-3-илкарбамат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 129, исходя из трет-бутил (R)-3-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 135), в виде маслянистого вещества бледного цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,79 (1H, br, s), 3,08 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,76-2,95 (3H, m), 2,01 (1H, m), 1,75 (1H, m).

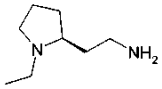
Промежуточное соединение 135. трет-Бутил (R)-3-(N-бензилоксикарбонил-N-метиламино)пирролидин-1-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 130, исходя из трет-бутил (R)-3-бензилоксикарбониламинопирролидин-1-карбоксилата (полученного в соответствии с публикацией Zhou et al., US 20080293771) и йодметана, в виде маслянистого вещества бледного цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,15 (2H, s), 4,69 (1H, br, s), 3,54 (2H, br, m), 3,11-3,38 (2H, br, m), 2,86 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,46 (9H, s).

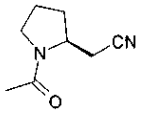
Промежуточное соединение 136. 2((S)-1-Этилпирролидин-2-ил)этиламин



((S)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)ацетонитрил (промежуточное соединение 137, 1,0 г) частями добавили к перемешанному, охлажденному раствору алюмогидрида лития (0,36 г) в ТГФ (30 мл) под атмосферой азота, поддерживая температуру при 0°С. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры, затем нагревали с дефлегматором в течение 2 ч. После охлаждения по каплям добавили этанол (4 мл), и полученное твердое вещество отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 2((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этиламина (0,6 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

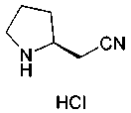
^{1}H ЯМР (D_2O) δ: 3,59 (1H, m), 3,37 (2H, m), 3,01 (4H, m), 2,24 (2H, m), 1,98 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,21 (3H, t).

Промежуточное соединение 137. ((S)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)ацетонитрил



Ацетилхлорид (8,6 г) по каплям добавили к перемешанному, охлажденному раствору ((S)-пирролидин-2-ил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 138, 8,0 г) и триэтиламина (16,5 г) в ДХМ (80 мл), поддерживая температуру при 0°С. Полученный раствор перемешивали при 0°С в течение 30 мин. Добавили воду и разделили слои. Водный слой дополнительно экстрагировали ДХМ, а объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили ВЭЖХ (С18) для получения ((S)-1-ацетилпирролидин-2-ил)ацетонитрила (5,0 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали напрямую, без дополнительного определения характеристик.

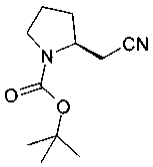
Промежуточное соединение 138. ((S)-Пирролидин-2-ил)ацетонитрила гидрохлорид



Раствор трет-бутил (S)-2-цианометилпирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 139, 13,0 г) в метаноле (130 мл) и концентрированной хлороводородной кислоте (13 мл) перемешивали и нагревали при 40°С в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток разбавили толуолом и повторно концентрировали. Добавили этанол (20 мл), а полученное твердое вещество собрали фильтрацией и промыли гексаном для получения ((S)-пирролидин-2-ил)ацетонитрила гидрохлорида (8,0 г) в виде белого твердого вещества.

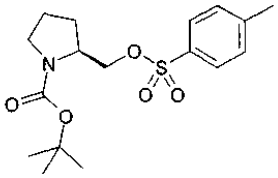
ЖХМС (способ D), время удерживания 0,50 (M+H) 111.

Промежуточное соединение 139. трет-Бутил (S)-2-цианометилпирролидин-1-карбоксилат



Цианид натрия (8,2 г) добавили к раствору трет-бутил (S)-2-(4-метилбензолсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 140, 29,6 г) в ДМСО (300 мл), и полученную смесь перемешивали и нагревали при 90°С в течение 5,5 ч. После охлаждения смесь обработали насыщенным водным раствором сульфата железа (II) и перемешивали смесь еще 5 ч, затем экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (5%) для получения трет-бутил (S)-2-цианометилпирролидин-1-карбоксилата (13,0 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

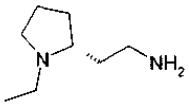
Промежуточное соединение 140. трет-Бутил (S)-2-(4-метилбензолсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



4-Метилбензолсульфонилхлорид (22,7 г) частями добавили к перемешанному, охлажденному раствору трет-бутил (S)-2-гидроксиоксиметилпирролидин-1-карбоксилата (20,0 г) в пиридине (70 мл), поддерживая температуру при 0°С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток растворили в ДХМ и промыли водой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и

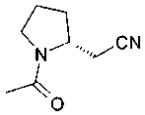
отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения трет-бутил (S)-2-(4-метилбензолсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (34 г) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 141. 2-((R)-1-Этилпирролидин-2-ил)этиламин



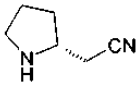
Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 136, исходя из ((S)-1-ацетилпирролидин-2-ил)ацетонитрила (промежуточное соединение 142), и использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 142. ((R)-1-Ацетилпирролидин-2-ил)ацетонитрил



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 137, исходя из ((R)-пирролидин-2-ил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 143), и использовали без дополнительного определения характеристик.

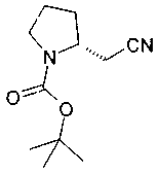
Промежуточное соединение 143. ((R)-Пирролидин-2-ил)ацетонитрила гидрохлорид



HCl

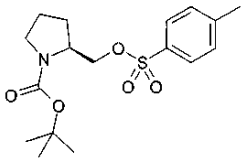
Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 138, исходя из трет-бутил R)-2-цианометилпирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 144), и использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 144. трет-Бутил (R)-2-цианометилпирролидин-1-карбоксилат



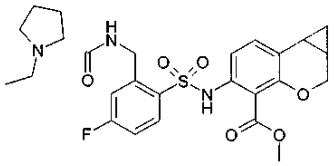
Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 139, исходя из трет-бутил (R)-2-(4-метилбензолсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 145), и использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 145. трет-Бутил (R)-2-(4-метилбензолсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 140, исходя из трет-бутил (R)-2-гидроксиметилпирролидин-1-карбоксилата, и использовали без дополнительного определения характеристик

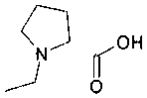
Промежуточное соединение 146. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 101, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(2-аминометил-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 102) и (R)-1-этилпирролидин-2-карбонсвой кислоты (промежуточное соединение 147), в виде твердого вещества.

ЖХМС (способ B), время удерживания 2,37 (M+H) 532.

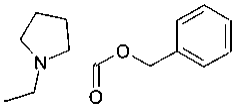
Промежуточное соединение 147. (R)-1-Этилпирролидин-2-карбоновая кислота



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 106, исходя из трет-бутил (R)-1-этилпирролидин-2-карбоксилата (промежуточное соединение 148), в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,99 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 3,37-3,23 (1H, m), 3,21-3,08 (1H, m), 2,84 (1H, dt), 2,45-2,21 (2H, m), 2,07-1,94 (2H, m), 1,39 (3H, t)

Промежуточное соединение 148. Бензил (R)-1-этилпирропидин-2-карбоксилат



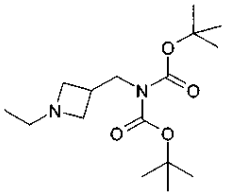
Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 107, исходя из бензил (R)-пирролидин-2-карбоксилата, в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,34 (5H, m), 5,17 (2H, s), 3,19 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,12 (1H, m), 1,93 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,09 (3H, t).

Промежуточное соединение 149. (1-Этилазетидин-3-ил)метиламин

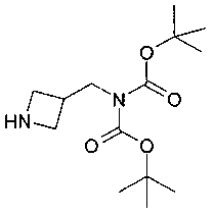
Раствор 3-[бис-(трет-бутоксикарбониламино)метил]-1-этилазетидина (промежуточное соединение 150, 0,83 г) в смеси метанола (6 мл) и концентрированной хлороводородной кислоты (1 мл) перемешивали и нагревали при 50°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток растворили в изопропаноле и обработали карбонатом калия (3 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч, затем твердое вещество отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости для получения (1-этилазетидин-3-ил)метиламина (0,18 г) в виде светлого вязкого смолянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 150. 3-[бис-(трет-Бутоксикарбониламино)метил]-1-этилазетидин



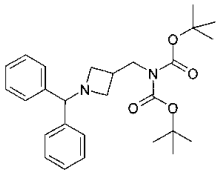
Смесь ацетальдегида (1,5 г) и 3-[бис-(трет-бутоксикарбониламино)метил]азетидина (промежуточное соединение 151, 1,0 г) в этаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавили 10% палладий на углероде (0,3 г). Смесь перемешивали под атмосферой водорода в течение ночи. Твердое вещество отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ (10%), для получения 3-[бис-(трет-бутоксикарбониламино)метил]-1-этилазетидина (0,83 г) в виде бесцветной жидкости, которую использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 151. 3-[бис-(трет-Бутоксикарбониламино)метил]азетидин



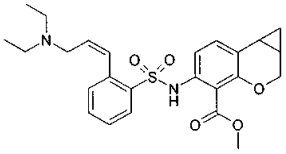
Смесь 3-[бис-(трет-бутоксикарбониламино)метил]-1-(дифенилметил)азетидина (промежуточное соединение 152, 6,4 г) и 10% палладия на углероде (3 г) в этаноле (100 мл) и уксусной кислоте (2 мл) перемешивали под атмосферой водорода в течение ночи. Твердое вещество отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток растворили в этилацетате и промыли насыщенным водным раствором карбоната натрия, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ (10%), для получения 3-[бис-(трет-бутоксикарбониламино)метил]азетидина (4,0 г) в виде бесцветной жидкости, которую использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 152. 3-[бис-(трет-Бутоксикарбониламино)метил]-1-(дифенилметил)-азетидин



Ди-трет-бутилдикарбонат (22 г) добавили к раствору 1-(дифенилметил)азетидин-3-илметиламина (5 г), DMAP (0,5 г) и триэтиламина (12 г) в ТГФ (150 мл), и полученный раствор перемешивали и нагревали при 60°C в течение 5 ч. После охлаждения смесь добавили к насыщенному солевому раствору и экстрагировали этилацетатом, промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (10%), для получения 3-[бис-(трет-бутоксикарбониламино)метил]-1-(дифенилметил)азетидина (6,4 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

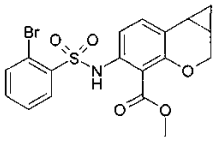
Промежуточное соединение 153. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бромбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 154, 0,612 г), N,N-диэтил-N-((Z)-1-трибутилстаннанилпроп-1-ен-3-ил)амина (промежуточное соединение 11, 1,13 г), три-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,041 г), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0,064 г) в диоксане (12 мл) и ДМСО (0,4 мл) дегазировали продули азотом, затем нагревали при 100°C в течение 1,5 ч. После охлаждения смесь разбавили насыщенным солевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли водой, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-15%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,495 г) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,06 (1H, dd), 7,52 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,01 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,02 (1H, m), 4,33 (1H, d), 3,84 (3H, s). 3,77 (1H, d), 3,12 (2H, br s), 2,51 (4H, br s), 1,87 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,05-0,85 (8H, m).

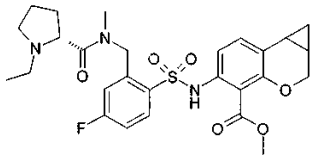
Промежуточное соединение 154. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бромбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



2-Бромбензолсульфонилхлорид (0,559 г) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[2,3-c]хромен-4-карбоксилата (Промежуточное соединение 42, 0,40 г) в ДХМ (12 мл) и пиридине (4 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток растворили в ДХМ и промыли 2 н. HCl, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-35%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бромбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,612 г) в твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,85 (1H, s), 7,89 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 7,57-7,49 (2H, m), 7,26 (1H, d), 6,64 (1H, d), 4,27 (1H, d), 3,72 (1H, d), 3,66 (3H, s), 2,05-1,95 (1H, m), 1,86-1,76 (1H, m), 1,08-0,98 (1H, m), 0,84-0,76 (1H, m).

Промежуточное соединение 155. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

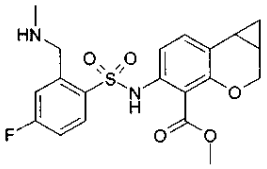


HATU (0,136 г) добавили к смеси (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-метиламинометилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 156, 0,150 г),

(R)-1-этилпирролидин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 147, 0,061 г) и N,N-диизопропил-N-этиламина (0,124 мл) в ДМФ (5 мл) и перемешивали смесь в течение 3 дней при комнатной температуре. Летучие вещества удалили in vacuo, а остаток экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промыли водой (50 мл), насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-10%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил]метиламино]-метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,177 г) в виде твердого вещества.

ЖХМС (способ F). время удерживания 2,33 (M+H) 546.

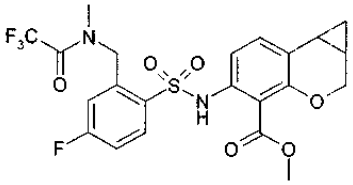
Промежуточное соединение 156. Метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-метиламинометилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор карбоната калия (0,345 г) в воде (2 мл) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)аминометил]бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 157, 0,257 г) в метаноле (12 мл) и нагревали смесь при 45°C в течение 3 ч. После охлаждения летучие вещества удалили in vacuo, а остаток обработали водой (30 мл) и насытили хлоридом натрия, и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-метиламинометилбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,156 г) в виде твердого вещества.

ЖХМС (способ B), время удерживания 2,14 (M+H) 421.

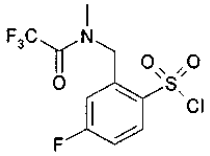
Промежуточное соединение 157. Метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)аминометил]бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Смесь 4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)аминометил]бензолсульфонилхлорида (промежуточное соединение 158, 0,182 г) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 0,100 г) в ДХМ (3 мл) и пиридине (1 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-40%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)аминометил]бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,257 г) в твердого вещества.

ЖХМС (способ F), время удерживания 3,77 (M+H) 517.

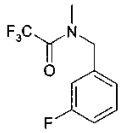
Промежуточное соединение 158. 4-Фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)аминометил]бензолсульфонилхлорид



Раствор 3-фтор-N-метил-N-(трифторацетил)бензиламина (промежуточное соединение 159, 0,497 г) в ДХЭ (0,5 мл) добавили к перемешанной, охлажденной хлорсульфоновой кислоте (3 мл). Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры, а затем нагревали при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь осторожно добавили к смеси льда и воды, затем экстрагировали этилацетатом, промыли водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и пентана с градиентом 2,5-10%, для получения 4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)аминометил]бензолсульфонилхлорида (0,21 г) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,20 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,01 (1H, d), 5,21 (2H, s), 3,24 (2H, s), 3,13 (1H, s).

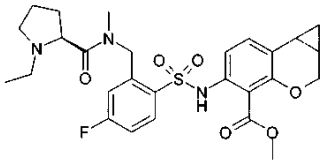
Промежуточное соединение 159. 3-Фтор-N-метил-N-(трифторацетил)бензиламин



Раствор 3-фтор-N-(трифторацетил)бензиламина (промежуточное соединение 105, 0,508 г) в ТГФ (5 мл) добавили к перемешанной суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в масле, 0,096 г) в ТГФ (5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавили йодметан (0,653 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь вылили в воду и экстрагировали этилацетатом, промыли водой, высушили (MgSO4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 3-фтор-N-метил-N-(трифторацетил)бензиламина (0,497 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,34 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 4,63 (2H, s), 3,07 (2H, q), 2,94 (1H, s).

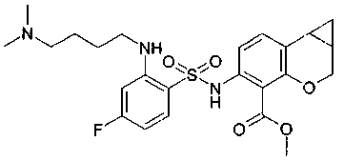
Промежуточное соединение 160. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-[N-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил-N-метиламинометил]-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 155, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(4-фтор-2-метиламинометилбензолсульфониламино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 156) и (S)-1-этилпирролидин-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 106), в виде твердого вещества.

ЖХМС (способ B), время удерживания 2,47 (M+H) 546.

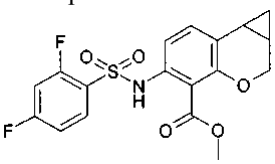
Промежуточное соединение 161. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-4-диметиламинобутиламино)-4-фтор-бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор метил (1aRS,7bSR)-5-(2,4-дифторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 162, 0,675 г) и N,N-диметилбутандиамина (0,496 г) в диоксане (20 мл) перемешивали и нагревали при 80°C в течение 17 ч, затем оставили при комнатной температуре на 3 дня. Раствор разбавили этилацетатом, промыли раствором карбоната калия и водой, затем высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-40%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,499 г) в виде бесцветного смолянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,51 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,12 (1H, d), 6,29 (2H, m), 6,00 (1H, br, s), 4,31 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,50 (3H, s), 3,01 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,11 (2H, t), 1,94 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,58 (4H, m), 1,03 (2H, m).

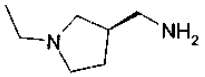
Промежуточное соединение 162. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2,4-дифторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



2,4-Дифторбензолсульфонилхлорид (0,468 г) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[2,3-c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 0,438 г) в пириден (2 мл) и ДХМ (4 мл), и оставили раствор при комнатной температуре на 2 ч. Смесь разбавили водой ДХМ, промыли 2 М хлороводородной кислотой, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-30%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2,4-дифторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,761 г) в виде смолянистого вещества светлого цвета.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,90 (1H, br, s), 7,82 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,13 (1H, d), 6,88 (2H, m), 4,32 (1H, d), 3,89 (3H, s), 3,79 (1H, d), 1,90 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,01 (2H, m).

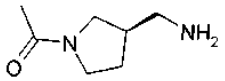
Промежуточное соединение 163. ((R)-1-Этилпирролидин-3-илметил)амин



Алюмогидрид лития добавили к перемешанному раствору ((R)-1-ацетилпирролидин-3-илметил)амина (промежуточное соединение 164, 1,5 г) в ТГФ (50 мл), и полученную смесь перемешивали и нагревали с дефлегматором в течение 2 ч. После охлаждения медленно добавили этанол и концентрировали смесь под вакуумом. Остаток разбавили ДХМ и отфильтровали твердое вещество. Фильтрат упарили до сухости для получения ((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)амина (0,9 г) в виде желтого твердого вещества.

ЖХМС (способ D), время удерживания 0,396 (M+H) 129.

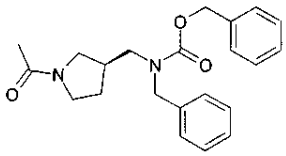
Промежуточное соединение 164. ((R)-1-Ацетилпирролидин-3-илметил)амин



Смесь бензил N-((S)-1-ацетшширролидин-3-илметил)-N-бензилкарбамата (промежуточное соединение 165, 4,2 г) и гидроксида палладия на углероде (0,4 г) в метаноле (42 мл) перемешивали под атмосферой водорода при 60°C в течение 48 ч. Смесь отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости для получения ((R)-1-ацетилпирролидин-3-илметил)амина (1,5 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (способ D), время удерживания 0,49 (M+H) 143.

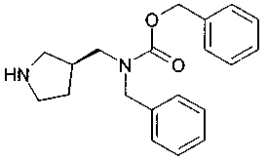
Промежуточное соединение 165. Бензил N-((S)-1-ацетилпирролидин-3-илметил)-N-бензилкарбамат



Ацетилхлорид (2,86 г) добавили к перемешанному раствору бензил N-((S)-пирролидин-3-илметил)-N-бензилкарбамата (промежуточное соединение 166, 5,9 г) и триэтиламина (3,68 г) в ДХМ (80 мл) при охлаждении на льду. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали под вакуумом. Остаток обработали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом, для получения бензил N-((S)-1-ацетилпирролидин-3-илметил)-N-бензилкарбамата (4,2 г) в виде желтого маслянистого вещества.

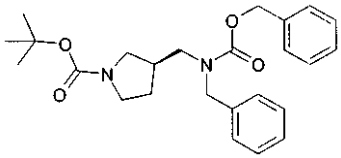
ЖХМС (способ D), время удерживания 1,65 (M+H) 367.

Промежуточное соединение 166. Бензил N-((S)-пирролидин-3-илметил)-N-бензилкарбамат



трет-Бутил (S)-3-[N-бензил-N-(бензилоксикарбонил)аминометил]пирролидин-1-карбоксилат (промежуточное соединение 167, 11 г) по каплям добавили к раствору ацетилхлорида (15 г) в метаноле (50 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали под вакуумом, а остаток очистили ВЭЖХ (C18) для получения бензил N-((S)-пирролидин-3-илметил)-N-бензилкарбамата (8,0 г) в виде грязновато-белого твердого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

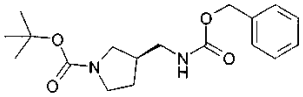
Промежуточное соединение 167. трет-Бутил (S)-3-N-бензил-N-(бензилоксикарбонил)аминометил]пирролидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил (R)-3-(N-бензилоксикарбонил)аминометилпирролидиин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 168, 19 г) в ДМФ (90 мл) по каплям добавили к суспензии гидрида натрия (60%, 4,55 г) в ДМФ (100 мл). После перемешивания в течение 30 мин, по каплям добавили бензилбромид (11,7 г). Полученную смесь перемешивали и нагревали при 70°C в течение ночи После охлаждения добавили насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (10%) для получения трет-бутил (S)-3-[N-бензил-N-(бензилоксикар-

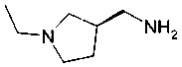
бонил)аминометил]пирролидин-1-карбоксилата (11,0 г) в виде светло-желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 168. трет-Бутил (R)-3-(N-бензилоксикарбонил)аминометилпирролидин-1-карбоксилат



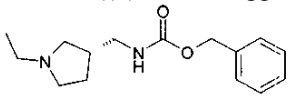
Бензилхлорформиат (14,1 г) по каплям добавили к охлажденному раствору трет-бутил (R)-3-аминометилпирролидин-1-карбоксилата (15 г) в ТГФ (150 мл), поддерживая температуру ниже 0°С. После завершения добавления по каплям добавили триэтиламин (15,2 г). Полученную смесь перемешивали при -5°С в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавили насыщенный солевой раствор и экстрагировали смесь этилацетатом, промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения трет-бутил (R)-3-(N-бензилоксикарбонил)аминометилпирролидин-1-карбоксилата (23 г) в виде бесцветного вязкого смолянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 169. ((S)-1-Этилпирролидин-3-ил)метиламин



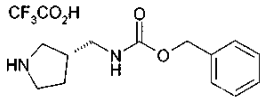
Палладий на углероде (10%, 0,3 г) добавили к раствору бензил N-((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)карбамата (промежуточное соединение 170, 1,8 г) в метаноле (20 мл), и полученную смесь перемешивали под атмосферой водорода в течение 24 ч. Смесь отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости для получения ((S)-1-этилпирролидин-3-ил)метиламина (0,8 г) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 170. Бензил N-((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)карбамат



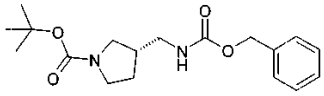
Йодэтан (4,1 г) добавили к охлажденной смеси бензил N-((R)-пирролидин-3-илметил)карбамата трифторацетатной соли (промежуточное соединение 171, 7,6 г) и карбоната калия (12,2 г) в ДМФ (10 мл), поддерживая температуру при 0°С. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавили воду и экстрагировали смесь этилацетатом, промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения бензил N-((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)карбамата (1,8 г) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 171. Бензил N-((R)-пирролидин-3-илметил)карбамата трифторацетатная соль



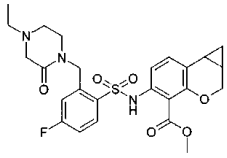
Смесь трет-бутил (S)-3-(N-бензилоксикарбонил)аминометилпирролидиин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 172, 8,0 г) в трифторуксусной кислоте (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали под вакуумом для получения неочищенного бензил N-((R)-пирролидин-3-илметил)карбамата трифторацетатной соли (7,6 г) в виде светло-коричневого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительной очистки или определения характеристик.

Промежуточное соединение 172. трет-Бутил (S)-3-(N-бензилоксикарбонил)аминометилпирролидин-1-карбоксилах



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 168 исходя из трет-бутил (S)-3-аминометилпирролидин-1-карбоксилата, и использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 173. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

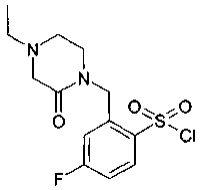


Раствор 2-(4-этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорида (промежуточное

соединение 174, 0,368 г) и метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 0,219 г) в пиридине (3 мл) и ДХМ (3 мл) оставили стоять при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь упарили in vacuo, а остаток растворили в воде и ДХМ, а органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 50-100%, для получения смолянистого вещества, которое растерли с эфиром и отфильтровали для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,312 г) в виде белого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 9,95 (1H, br, s), 7,81 (1H, dd), 7,26 (2H, m), 6,89 (1H, dd), 6,59 (1H, d), 4,75 (2H, s), 4,29 (1H, d), 3,71 (1H, d), 3,62 (3H, s), 3,15 (4H, m), 2,70 (2H, t), 2,45 (2H, q), 2,02 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,06 (1H, m), 1,02 (3H, t), 0,80 (1H, q).

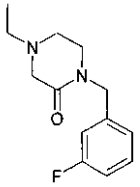
Промежуточное соединение 174. 2-(4-Этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорид



Хлорсульфоновую кислоту (2 мл) добавили к 4-этил-1-(3-фторбензил)пиперазин-2-ону (промежуточное соединение 175, 0,59 г) при перемешивании и охлаждении на льду. Охлаждение убрали, а раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем осторожно добавили к смеси этилацетата, льда и бикарбоната натрия. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, а фильтрат концентрировали in vacuo для получения 2-(4-этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорида (0,37 г) в виде бесцветного смолянистого вещества.

ЖХМС (способ E), время удерживания 1,99 (M-H) 335, 337.

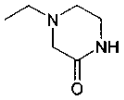
Промежуточное соединение 175. 4-Этил-1-(3-фторбензил)пиперазин-2-он



Гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 0,176 г) добавили к перемешанному раствору 4-этилпиперазин-2-она (Промежуточное соединение 176, 0,512 г) в безводном ТГФ (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Добавили 3-фторбензилбромид (0,827 г) и продолжали перемешивание в течение 2 ч. Раствор разбавили водой и этилацетатом. а органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-5%, для получения 4-этил-1-(3-фторбензил)пиперазин-2-она (0,595 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

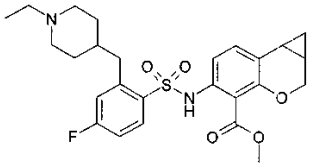
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,26 (1H, m), 6,91-7,10 (3H, m), 4,61 (2H, s), 3,27 (2H, t), 3,23 (2H, s), 2,65 (2H, t), 2,48 (2H, q), 1,09 (3H, t).

Промежуточное соединение 176. 4-Этилпиперазин-2-он



Смесь 2-оксопиперазина (1,07 г), йодэтана (1,72 г) и карбоната калия (2,76 г) в ацетонитриле (50 мл) перемешивали при 55°C в течение 3 ч. После охлаждения смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток растерли с ДХМ и отфильтровывали, а фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ с градиентом 0-40%, для получения 4-этилпиперазин-2-она (0,991 г) в виде бесцветного маслянистого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,81 (1H, br, s), 3,37 (2H, m), 3,14 (2H, s), 2,66 (2H, t), 2,50 (2H, q), 1,11 (3H, t).

Промежуточное соединение 177. Метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

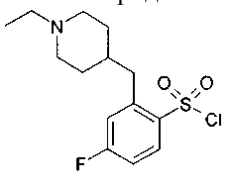


2-(1-Этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорид (промежуточное соединение 178,

0,165 г) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[2,3-c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42, 0,290 г) в ДХМ (5 мл) и пиридине (1 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 21 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 2 М NH_3 в метаноле и ДХМ, с градиентом 0-20%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этил-пиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилата (0,200 г) в виде твердого вещества.

ЖХМС (способ F), время удерживания 2,34 (M+H) 503.

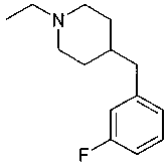
Промежуточное соединение 178. 2-(1-Этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорид



Раствор 1-этил-4-(3-фторбензил)пиперидина (промежуточное соединение 179, 0,210 г) в ДХЭ (1 мл) добавили к хлорсульфоновой кислоте (2 мл) при 0°С. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Полученную смесь осторожно добавили к смеси льда и воды и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости для получения 2-(1-этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорида (0,290 г) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,17 (1H, dd), 7,17 (1H, m), 7,08 (1H, dd), 3,59 (2H, d), 3,13-2,99 (4H, m), 2,57 (2H, m), 2,24 (2H, m), 1,95-1,77 (3H, m), 1,47 (3H, t).

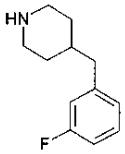
Промежуточное соединение 179. 1-Этил-4-(3-фторбензил)пиперидин



Бромэтан (0,1 мл) добавили к смеси 4-(3-фторбензил)пиперидина (промежуточное соединение 180, 0,259 г) и карбоната калия (0,204 г) в ацетонитриле (10 мл). Смесь перемешивали в течение 20 ч, затем отфильтровали Фильтрат подкислили добавлением нескольких капель 2 М HCl и пропустили раствор через колонку SCX-2 (10 г). Продукт элюировали с 2 М аммиака в метаноле, а остаток после выпаривания растерли с диэтиловым эфиром. Твердое вещество отфильтровали, а фильтрат концентрировали in vacuo для получения 1-этил-4-(3-фторбензил)пиперидина (0,210 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,24-7,16 (1H, m), 6,94-6,79 (3H, m), 2,91 (2H, dt), 2,52 (2H, d), 2,36 (2H, q), 1,82 (2H, td), 1,68-1,57 (2H, m), 1,56-1,44 (1H, m), 1,30 (2H, m), 1,06 (3H, t).

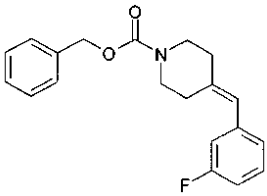
Промежуточное соединение 180. 4-(3-Фторбензил)пиперидин



Смесь бензил 4-(3-фторбензилиден)пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 181, 1,05 г), 20% гидроксида палладия на углероде (0,227 г), IMS (30 мл) и уксусной кислоты (10 мл) дегазировали азотом/продули вакуумом. Смесь поместили под атмосферу водорода при быстром перемешивании. Через 2 ч смесь отфильтровали, а фильтрат разбавили водой (40 мл) и нейтрализовали Na_2CO_3. Раствор насытили хлоридом натрия, экстрагировали этилацетатом, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток растворили в смеси метанола и воды (20 мл, 1:1), и пропустили через колонку SCX-2. Продукт элюировали с 2 М аммиаком для получения 4-(3-фторбензил)пиперидина (0,532 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,24-7,16 (1H, m), 6,95-6,77 (3H, m), 3,04 (2H, dt), 2,56 (2H, dd), 2,51 (2H, d), 1,71-1,54 (3H, m), 1,42 (1H, s), 1,14 (2H, m).

Промежуточное соединение 181. Бензил 4-(3-фторбензилиден)пиперидин-1-карбоксилат

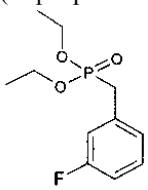


Гидрид натрия (0,245 г) частями добавили к раствору диэтил (3-фторбензил)фосфоната (промежу-

точное соединение 182, 1 г) в ТГФ (40 мл) при 0°С. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавили бензил 4-оксопиперидин-1-карбоксилат (0,947 г) при 0°С. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 21,5 ч. Смесь разделили между водой и этилацетатом, а органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-25%, для получения бензил 4-(3-фторбензилиден)пиперидин-1-карбоксилата (1,05 г).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,39-7,22 (6Н, m), 6,98-6,83 (3Н, m), 6,33 (1Н, s), 5,15 (2Н, s), 3,54 (4Н, dt), 2,41 (4Н, dt).

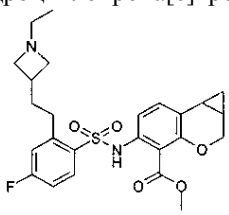
Промежуточное соединение 182. Диэтил (3-фторбензил)фосфонат



Смесь 3-фторбензилбромида (2 г) и триэтилфосфина (2,2 мл) нагревали при 160°С под азотом в течение 4 ч. После охлаждения летучие вещества удалили in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-100%, для получения диэтил (3-фторбензил)фосфоната (2,46 г).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,31-7,22 (1Н, m), 7,11-6,89 (3Н, m), 4,09-3,97 (4Н, m), 3,13 (2Н, d), 1,25 (6Н, t).

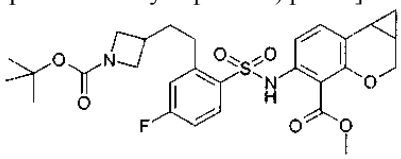
Промежуточное соединение 183. Метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Раствор трет-бутил (1aRS,7bSR)-3-{2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)фенил]этил}азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 184, 0,397 г) в ДХМ (5 мл) и трифторуксусной кислоте (5 мл) оставили при комнатной температуре на 30 мин, затем упарили in vacuo, а остаток растворили в толуоле и повторно упарили. Остаток растворили в ДХМ (15 мл) и добавили ацетальдегид (0,063 г), затем триацетоксиборгидрид натрия (0,301 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем разбавили этилацетатом и водой, а органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-25%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,312 г) в виде белого пенистого вещества.

ЖХМС (способ Е), время удерживания 2,75 (М+Н) 489.

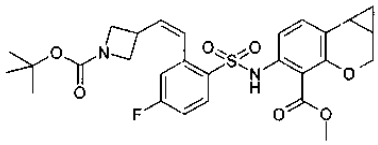
Промежуточное соединение 184. трет-Бутил (1aRS,7bSR)-3-{2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)фенил]этил}азетидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил (1aRS,7bSR)-3-{(E/Z)-2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)фенил]винил]азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 185, 0,502 г) и 10% палладия на углероде (0,05 г) в этаноле (25 мл) перемешивали под атмосферой водорода в течение 30 мин. Суспензию отфильтровали, а фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-40%, для получения трет-бутил (1aRS,7bSR)-3-{2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)фенил]-этил}азетидин-1-карбоксилата (0,401 г) в виде бесцветного смолянистого вещества.

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,01 (1Н, br, s), 7,90 (1Н, dd), 7,21 (1Н, d). 7,02 (1Н, d), 6,94 (2Н, m), 4,32 (1Н, d), 4,00 (2Н, t), 3,79 (1Н, d), 3,77 (3Н, s), 3,56 (2Н, dd). 2,79 (2Н, dd), 2,56 (1Н, m), 1,89 (3Н, m), 1,72 (1Н, m), 1,45 (9Н, s), 0,99 (2Н, m).

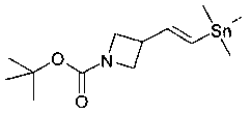
Промежуточное соединение 185. трет-Бутил (1aRS,7bSR)-3-{(E/Z)-2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)фенил]винил}азетидин-1-карбоксилат



Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 41, 0,456 г), трет-бутил 3-((E/Z)-2-триметилстаннанилвинил)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 186, 0,433 г), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,046 г) и три-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,029 г) в диоксане (15 мл) и ДМСО (1,5 мл) перемешивали и нагревали 90°C под азотом в течение 1 ч. После охлаждения раствор разбавили этилацетатом, промыли водой, высушили (Na_2SC_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировал in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью эгилацетата и циклогексана с градиентом 0-40%, для получения трет-бутил (1aRS,7bSR)-3-{(E/Z)-2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)фенил]винил}-азетидин-1-карбоксилата (0,508 г) в виде бесцветного смолянистого вещества.

ЖХМС (способ E), время удерживания 4,47 (M-H) 557.

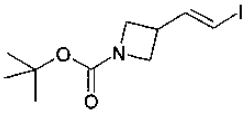
Промежуточное соединение 186. трет-Бутил 3-((E/Z)-2-триметилстаннанилвинил)азетидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 3-((E/Z)-2-йодвинил)азетидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 187, 1,39 г), гексаметилдиолова (2,95 г) и тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,52 г) в безводном ТГФ (40 мл) перемешивали и нагревали при 50°C под азотом в течение 2 ч. После охлаждения смесь концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-10%, для получения трет-бутил 3-((E/Z)-2-триметилстаннанилвинил)азетидин-1-карбоксилата (0,601 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 5,79-6,5 (2H, m), 3,95 (2H, m), 3,62 (2H, m), 2,88-3,12 (1H, m), 1,32 (9H, s), 0,0 (9H, s).

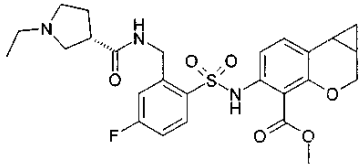
Промежуточное соединение 187. трет-Бутил 3-((E/Z)-2-йодвинил)азетидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил 3-формилазетидин-1-карбоксилата (1,97 г) и йодоформа (8,37 г) в безводном ТГФ (25 мл) добавили к перемешанной суспензии безводного хлорида хрома (II) в безводном ТГФ (100 мл) под азотом, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Полученную смесь разбавили водой и этилацетатом, а органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-15%, для получения трет-бутил 3-((E/Z)-2-йодвинил)азетидин-1-карбоксилата (2,01 г) в виде бледно-желтого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,71 (0,8H, dd), 6,55 (0,2H, t), 6,33 (0,2H, d), 6,18 (0,8H, d), 4,20 (0,4H, t), 4,08 (1,6H, t), 3,76 (2H, m), 3,45 (0,2H, m), 3,19 (0,8H, m), 1,44 (9H, s).

Промежуточное соединение 188. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

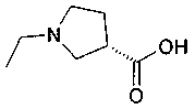


HATU (0,234 г) добавили к смеси (S)-1-этилпирролидин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 189, 0,089 г) и NMM (0,068 мл) в ДМФ (4 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин. Добавили метил (1aRS,7bSR)-5-(2-аминометил-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (Промежуточное соединение 102, 0,250 г) и перемешивали смесь в течение 20 ч. Смесь разбавили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промыли насыщенным раствором $NaHCO_3$, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 2 M аммиака в метаноле и ДХМ, с градиентом 0-15%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,190 г) в виде твер-

дого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,81 (1H, dd), 7,46-7,38 (1H, m), 7,30-7.,20 (3H, m), 7,06-6,93 (2H, m), 4,58 (2H, d), 4,32 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 3,76 (3H, s), 2,93-2,78 (3H, m), 2,70-2,49 (4H, m), 2,24-2,08 (1H, m), 2,00-1,87 (2H, m), 1,78-1,68 (1H, m), 1,15 (3H, t), 1,06-0,98 (2H, m).

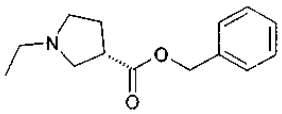
Промежуточное соединение 189. (S)-1-Этилпирролидин-3-карбоновая кислота



Смесь бензил (S)-1-этилпирролидин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 190, 0,563 г), 20% гидроксида палладия на углероде (0,056 г), этилацетата (9 мл) и IMS (1 мл) дегазировали и гидрогенировали в течение 4 ч. Катализатор удалили фильтрацией, промыли этилацетатом, а фильтрат концентрировали in vacuo для получения (S)-1-этилпирролидин-3-карбоновой кислоты (0,318 г) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 12,46-10,55 (1H, br s), 3,84-3,57 (1H, br s), 3,49-3,26 (1H, br s), 3,26-2,93 (5H, m), 2,50-2,33 (1H, m), 2,28-2,11 (1H, m), 1,35 (3H, t).

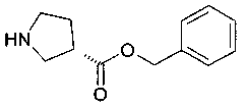
Промежуточное соединение 190. Бензил (S)-1-этилпирролидин-3-карбоксилат



Этилбромид (0,21 мл) добавили к смеси бензил (S)-пирролидин-3-карбоксилата трифторуксуснокислой соли (промежуточное соединение 191, 0,897 г), карбоната калия (0,971 г) и ДМФ (10 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 25 ч. Добавили дополнительное количество этилбромида (0,11 мл) и продолжали перемешивание в течение 24 ч. Добавили дополнительное количество этилбромида (0,05 мл) и продолжали перемешивание в течение 22 ч. Полученную смесь разбавили водой и экстрагировали диэтиловым эфиром, промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo для получения бензил (S)-1-этилпирролидин-3-карбоксилата (0,563 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,38-7,30 (5H, m), 5,13 (2H, s), 3,09 (1H, m), 2,93 (1H, t), 2,76-2,66 (1H, m), 2,63 (1H, dd), 2,56-2,41 (3H, m), 2,16-2,05 (2H, m), 1,10 (3H, t).

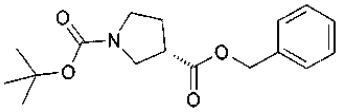
Промежуточное соединение 191. Бензил (S)-пирролидин-3-карбоксилата трифторуксуснокислая соль



Трифторуксусную кислоту (2,5 мл) добавили к раствору бензил (S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 192, 0,859 г) и ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 4 ч, затем концентрировали in vacuo. Остаток перегнали азеотропной перегонкой с толуолом, затем с этилацетатом для получения бензил (S)-пирролидин-3-карбоксилата трифторуксуснокислой соли (1 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,41-7,29 (5H, m), 5,16 (2H, dd), 3,64-3,45 (2H, m), 3,44-3,23 (3H, m), 2,42-2,20 (2H, m).

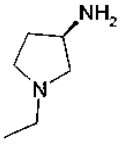
Промежуточное соединение 192. Бензил (S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоксилат



DBU (0,764 мл) добавили к смеси бензилбромида (0,61 мл), (S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты (1 г) в безводном толуоле (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь отфильтровали, а фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-35%, для получения бензил (S)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоксилата (0,859 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,39-7,29 (5H, m), 5,14 (2H, s), 3,70-3,41 (3H, m), 3,41-3,27 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,13 (2H, q), 1,45 (9H, s).

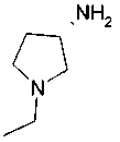
Промежуточное соединение 193. (R)-1-Этилпирролидин-3-иламин



Ацетилхлорид (15 мл) добавили к метанолу (120 мл) и перемешивали полученный раствор в тече-

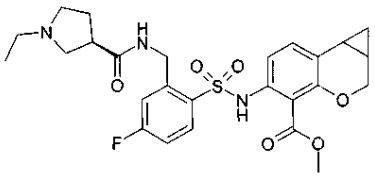
ние 20 мин. Затем добавили раствор трет-бутил N-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 94, 8,4 г) в метаноле (30 мл) и перемешивали, и нагревали смесь при 80°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом, а остаток повторно растворили в метаноле (150 мл) и добавили карбонат калия (25,8 г). Смесь перемешивали и нагревали при 30°C в течение 30 ч. После охлаждения твердое вещество отфильтровали, а фильтрат дистиллировали, собрав продукт при 100°C, для получения (R)-1-этилпирролидин-3-иламина (2,10 г) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 194. (S)-1-Этилпирролидин-3-иламин



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 193 исходя из трет-бутил N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)карбамата (промежуточное соединение 82), и использовали без дополнительного определения характеристик.

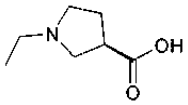
Промежуточное соединение 195. Метил (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 188, исходя из метил (1aRS,7bSR)-5-(2-аминометил-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 102) и (R)-1-этилпирролидин-3-карбоновой кислоты (промежуточное соединение 196).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,81 (1H, dd), 7,43-7,34 (1H, m), 7,30-7,20 (3H, m), 7,05-6,93 (2H, m), 4,59 (2H, d), 4,32 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 3,76 (3H, s), 2,99-2,84 (3H, m), 2,81-2,73 (1H, m), 2,73-2,60 (3H, m), 2,27-2,12 (1H, m), 2,01-1,88 (2H, m), 1,78-1,67 (1H, m), 1,17 (3H, s), 1,08-0,98 (2H, m).

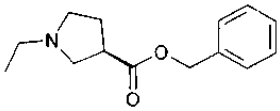
Промежуточное соединение 196: (R)-1-Этилпирролидин-3-карбоновая кислота



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 189 исходя из бензил (R)-1-этилпирролидин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 197).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,05-9,55 (1H, br s), 3,71 (1H, br s), 3,37 (1H, br s), 3,27-2,94 (5H, m), 2,49-2,32 (1H, m), 2,29-2,13 (1H, m), 1,35 (3H, t).

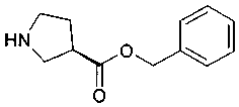
Промежуточное соединение 197. Бензил (R)-1-этилпирролидин-3-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 190, исходя из бензил (R)-пирролидин-3-карбоксилата трифторуксуснокислой соли (промежуточное соединение 198).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,38-7,30 (5H, m), 5,13 (2H, s), 3,09 (1H, m), 2,93 (1H, t), 2,76-2,66 (1H, m), 2,63 (1H, dd), 2,52-2,42 (3H, m), 2,16-2,06 (2H, m), 1,11 (3H, t).

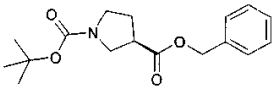
Промежуточное соединение 198. Бензил (R)-пирролидин-3-карбоксилата трифторуксуснокислая соль



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 191 исходя из бензил (R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоксилата (промежуточное соединение 199).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,41-7,29 (5H, m), 5,16 (2H, dd), 3,64-3,45 (2H, m), 3,42-3,23 (3H, m), 2,41-2,20 (2H, m).

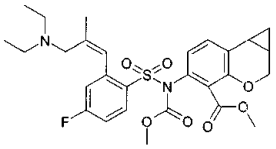
Промежуточное соединение 199. Бензил (R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 192 исходя из (R)-1-трет-бутоксикарбонилпирролидин-3-карбоновой кислоты.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,42-7,29 (5H, m), 5,15 (2H, s), 3,72-3,42 (3H, m), 3,42-3,26 (1H, m), 3,08 (1H,m),2,13(2H,q), 1,45 (9H, s).

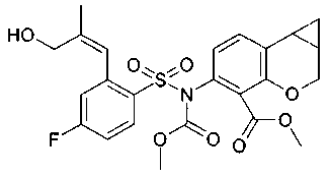
Промежуточное соединение 200. Метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[2-((Z)-3-диэтиламино-2-метилпроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил]-N-(метоксикарбонил)амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Метансульфоновый ангидрид (0,159 г) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[4-фтор-2-((Z)-3-гидрокси-2-метилпроп-1-енил)бензолсульфонил]-N-(метоксикарбонил)амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 201, 0,310 г) и N,N-диизопропил-N-этиламина (0,118 г) в ДХМ (10 мл) и оставили смесь при комнатной температуре на 1 ч. Добавили диэтиламин (1 мл) и оставили раствор еще на 16 ч. Смесь промыли водой и отфильтровали через фазовый разделитель. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-8%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[2-((Z)-3-диэтиламино-2-метилпроп-1-енил)-4-фторбензол-сульфонил]-N-метокси-карбониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,268 г) в виде белого пенистого вещества.

ЖХМС (способ E), время удерживания 2,79 (M+H) 561.

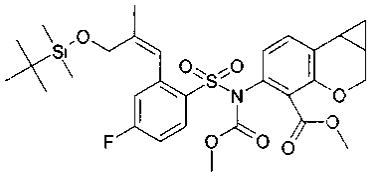
Промежуточное соединение 201. Метил (1aRS,7bSR)-5-{4-[4-фтор-2-((Z)-3-гидрокси-2-метилпроп-1-енил)бензолсульфонил]-N-(метоксикарбонил)амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Концентрированную хлороводородную кислоту (1 мл) добавили к раствору метил (1aRS,7bSR)-5-(N-{2-[(Z)-3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-метилпроп-1-енил]-4-фторбензолсульфонил]-N-метоксикарбониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 202, 0,385 г) в метаноле (20 мл) и оставили смесь при комнатной температуре на 45 мин. Раствор концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-60%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-{N-[4-фтор-2-((Z)-3-гидрокси-2-метилпроп-1-енил)бензолсульфонил]-N-метоксикарбониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,314 г) в виде белого пенистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,18 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,11 (1H, dt), 6,94 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,74 (1H, s), 4.39 (1H, d), 3,82-4,17 (3H, m), 3,76 (1,5H, s), 3,72 (1,5H, s), 3,64 (3H, s), 1,98 (4H, m), 1,82 (1H, q), 1,14 (2H, m).

Промежуточное соединение 202. Метил (1aRS,7bSR)-5-(N-{2-[(Z)-3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-метилпроп-1-енил]-4-фторбензолсульфонил]-N-(метоксикарбонил)амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

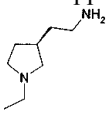


Смесь метил (1aRS,7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфонил)-N-(метоксикарбонил)амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 65, 0,257 г), трет-бутил-диметил-(Z)-2-метил-3-трибутилстаннанилаллилокси)силана (0,475 г), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,023 г) и три-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,015 г) в диоксане (8 мл) и ДМСО (0,8 мл) перемешивали и нагревали при 90°C под азотом в течение 1 ч. Добавили дополнительное количество трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,023 г) и три-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,015 г) и продолжали нагревание еще 40 мин. После охлаждения смесь разбавили этилацетатом, промыли водой, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана, с градиентом 0-

20%, для получения метил (1aRS,7bSR)-5-(N-{2-[Z)-3-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-2-метилпроп-1-енил]-4-фторбензолсульфонил]-N-метоксикарбонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,231 г) в виде бесцветного смолянистого вещества.

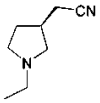
ЖХМС (способ E), время удерживания 5,22 (M+Na) 642.

Промежуточное соединение 203. 2-((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)этиламин



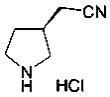
Алюмогидрид лития (1,0 г) частями добавили к перемешанному, охлажденному раствору 2-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)ацетонитрила (промежуточное соединение 204, 3,8 г) в ТГФ (20 мл) при 0°C. После завершения добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Осторожно добавили воду, затем добавили 15% водный раствор гидроксида натрия и дополнительное количество воды. Твердое вещество отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток растворили в ДХМ, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 2-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)этиламина (2,0 г) в виде бесцветного маслянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 204. 2-((S)-1-Этилпирролидин-3-ил)ацетонитрил



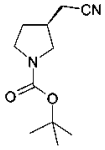
Йодэтан (10,1 г) добавили к смеси 2-((S)-пирролидин-3-ил)ацетонитрила гидрохлорида (промежуточное соединение 205, 7,9 г) и карбоната калия (29,7 г) в ДМФ (30 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавили воду и экстрагировали смесь этилацетатом, промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 2-((E)-1-этилпирролидин-3-ил)ацетонитрила (3,8 г) в виде желтого маслянистого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 205. 2-((S)-Пирролидин-3-ил)ацетонитрила гидрохлорид



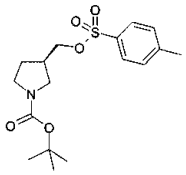
Раствор трет-бутил (S)-3-цианометилпирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 206, 12,3 г) в метаноле (150 мл) и концентрированной хлороводородной кислоты (12 мл) перемешивали и нагревали при 50°C в течение ночи. После охлаждения смесь концентрировали под вакуумом для получения неочищенного 2-((S)-пирролидин-3-ил)ацетонитрила гидрохлорида (9,0 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 206. трет-Бутил (S)-3-цианометилпирролидин-1-карбоксилат



Смесь трет-бутил ((R)-3-(4-метилбензолсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 207, 22,3 г) и цианида натрия (6,13 г) в ДМСО (100 мл) перемешивали и нагревали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения добавили насыщенный водный раствор сульфата железа (II) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 8 ч. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом, промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и петролейного эфира (20%) для получения трет-бутил (S)-3-цианометилпирролидин-1-карбоксилата (12,3 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительного определения характеристик.

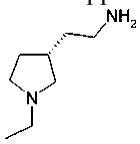
Промежуточное соединение 207. трет-Бутил ((R)-3-(4-метилбензолсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 140 исходя из трет-бутил (R)-3-гидроксиметилпирролидин-1-карбоксилата и 4-метилбензолсульфонилхлорида, и использовали без до-

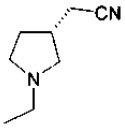
полнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 208. 2-((S)-1-Этилпирролидин-3-ил)этиламин



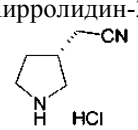
Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 203, исходя из 2-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)ацетонитрила (промежуточное соединение 209), и использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 209. 2-((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)ацетонитрил



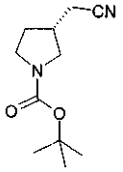
Йодэтан (6,46 г) частями добавили к охлажденной смеси 2-((R)-пирролидин-3-ил)ацетонитрила (промежуточное соединение 210, 4,6 г) и карбоната калия (8,6 г) в ацетонитриле (30 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 0°C, затем концентрировали под вакуумом. Остаток разделили между водой и ДХМ. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 2-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)ацетонитрила (2,1 г) в виде бесцветной жидкости, которую использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 210. 2-((R)-Пирролидин-3-ил)ацетонитрила гидрохлорид



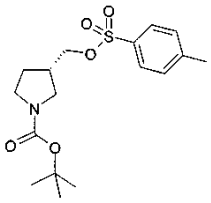
Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 205, исходя из трет-бутил (R)-3-цианометилпирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 211), и использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 211. трет-Бутил (R)-3-цианометилпирролидин-1-карбоксилат



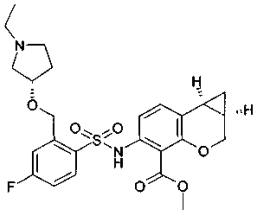
Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 206, исходя из трет-бутил ((S)-3-(4-метилбензолсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 212), и использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 212. трет-Бутил ((S)-3-(4-метилбензолсульфонилоксиметил)пирролидин-1-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 140, исходя из трет-бутил (S)-3-гидроксиметилпирролидин-1-карбоксилата и 4-метилбензолсульфонилхлорида, и использовали без дополнительного определения характеристик.

Промежуточное соединение 213. Метил (1aR,7bS)-5-[2-((S)-1-этшширролидин-3-илоксиметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

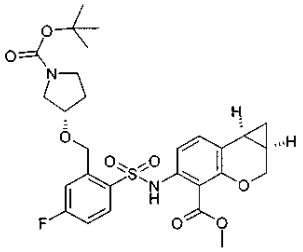


Раствор трет-бутил (S)-3-[(1aR,7bS)-5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)бензилокси]пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 214,

0,284 г) в трифторуксусной кислоте (4 мл) и ДХМ (4 мл) оставили при комнатной температуре на 30 мин. Смесь упарили in vacuo, а остаток перегнали азеотропной перегонкой с толуолом. Остаток растворили в ДХМ (4 мл) и добавили ацетальдегид (0,044 г), затем триацетоксиборгидрид натрия (0,212 г). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученный раствор разбавили ДХМ и 1 М раствором гидроксида натрия, а органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью метанола и ДХМ, с градиентом 0-20%, для получения метил (1aR,7bS)-5-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-илоксиметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,221 г) в виде белого пенистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,76 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 6,94 (1H, dt), 6,87 (1H, d), 4,86 (1H, d), 4,68 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,73 (3H, s), 3,13 (1H, d), 2,92 (1H, q), 2,35-2,75 (4H, m), 2,10 (2H, m), 1,92 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,14 (3H, t), 1,03 (2H, m).

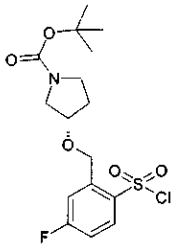
Промежуточное соединение 214. трет-Бутил (S)-3-[(1aR,7bS)-5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)бензилокси]пирролидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил (S)-3-(2-хлорсульфонил-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 215, 0,295 г) в ДХМ (2 мл) добавили к раствору метил (1aR,7bS)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42A, 0,11 г) в ДХМ (2 мл) и оставили смесь при комнатной температуре на 5 дней. Смесь разбавили ДХМ, промыли 1 М хлороводородной кислотой и отфильтровали через фазовый разделитель. Фильтрат концентрировал in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-30%, для получения трет-бутил (S)-3-[5-фтор-2-((1aR,7bS)-4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-5-илсульфамоил)бензилокси]пирролидин-1-карбоксилата (0,288 г) в виде белого пенистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ. 8,86 (1H, br, s), 7,76 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,95 (1H, dt), 4,69-4,91 (2H, br, q), 4,32 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,71 (3H, s), 3,49 (4H, br, m), 1,89-2,18 (3H, m). 1,73 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,00 (2H, m).

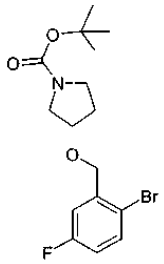
Промежуточное соединение 215. трет-Бутил (S)-3-(2-хлорсульфонил-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилат



н-Бутиллитий (1,6 М в гексанах 3,3 мл) добавили к раствору трет-бутил (S)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение 216, 1,87 г) в безводном ТГФ (20 мл) при -78°C под атмосферой азота и перемешивали смесь в течение 30 мин. Через полученный раствор пропускали диоксид серы в течение 30 мин, затем охлаждающую баню убрали, а смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 мин. Раствор упарили in vacuo, а остаток растворили в ДХМ (20 мл) и добавили N-хлорсукцинимид (0,668 г). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем разбавили эфиром и водой. Органический слой высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали, а фильтрат упарили in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-25%, для получения трет-бутил (S)-3-(2-хлорсульфонил-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилата (1,01 г) в виде бесцветного, вязкого маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,09 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,18 (1H, dt), 4,98 (2H, q), 4,28 (1H, m), 3,40-3,61 (4H, m), 1,92-2,20 (2H, m), 1,47 (9H, s).

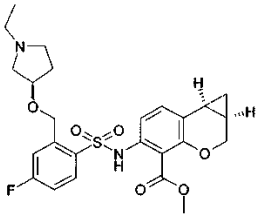
Промежуточное соединение 216. трет-Бутил (S)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилат



Гидрид натрия (60% дисперсия в масле, 0,24 г) добавили к перемешанному раствору трет-бутил (S)-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (0,935 г) в ТГФ (15 мл) и перемешивали смесь в течение 5 мин. Добавили 2-бром-5-фторбензилбромид (1,608 г) и продолжали перемешивание в течение 20 ч. Полученную суспензию отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-15%, для получения трет-бутил (S)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилата (1,88 г) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,46 (1H, dd), 7,22 (1H, dd), 6,88 (1H, dt), 4,52 (2H, s), 4,19 (1H, m), 3,40-3,65 (4H, br, m), 1,91-2,18 (2H, m), 1,49 (9H, s).

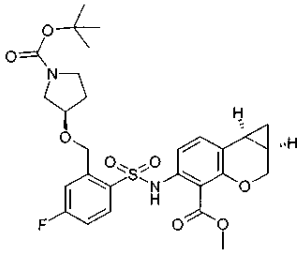
Промежуточное соединение 217. Метил (1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илоксиметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 213, исходя из трет-бутил (R)-3-[(1aR,7bS)-5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)бензилокси]пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 218).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,76 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 6,95 (1H, dt), 6,88 (1H, d), 4,85 (1H, d), 4,68 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,18 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,72 (3H, s), 3,11 (1H, d), 2,92 (1H, q), 2,25-2,75 (4H, m), 2,09 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,14 (3H, t), 1,03 (2H, m).

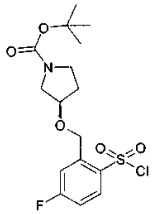
Промежуточное соединение 218. трет-Бутил (R)-3-[(1aR,7bS)-5-фтор-2-(4-метоксикарбонил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-5-илсульфамоил)бензилокси]пирролидин-1-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 214, исходя из трет-бутил (R)-3-(2-хлорсульфонил-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 219) и метил (1aR,7bS)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42A).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,86 (1H, br, s), 7,76 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,95 (1H, dt), 4,78 (2H, br, s), 4,32 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,71 (3H, s), 3,49 (4H, br, m), 1,89-2,18 (3H, m), 1,73 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,00 (2H, m).

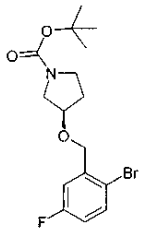
Промежуточное соединение 219. трет-Бутил (R)-3-(2-хлорсульфонил-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 215, исходя из трет-бутил (R)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 220).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,17 (1H, dt), 4,99 (2H, q), 4,28 (1H, m), 3,40-3,61 (4H, m), 1,92-2,20 (2H, m), 1,48 (9H, s).

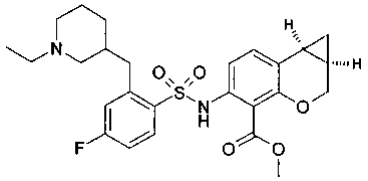
Промежуточное соединение 220. трет-Бутил (R)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)пирролидин-1-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 216, исходя из трет-бутил (R)-3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,46 (1H, dd), 7,22 (1H, dd), 6,88 (1H, dt), 4,52 (2H, s), 4,19 (1H, m), 3,40-3,65 (4H, br, m), 1,91-2,18 (2H, m), 1,49 (9H, s).

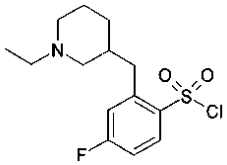
Промежуточное соединение 221. Метил (1aR,7bS)-5-[2-(1-этилпиперидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



2-(1-Этилпиперидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорид (промежуточное соединение 222, 0,21 г) добавили к раствору метил (1aR,7bS)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[2,3-c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42A, 0,290 г) в ДХМ (10 мл) и пиридине (2 мл), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток разделили между ДХМ и водой. Органический слой высушили (Na_2SO_4), отфильтровали, а фильтрат концентрировали in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 2 М аммиака в метаноле и ДХМ, с градиентом 0-15%, для получения метил (1aR,7bS)-5-[2-(1-этилпиперидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (0,071 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,95-7,88 (1H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 7,03-6,86 (3H, m), 4,31 (1H, d), 3,81-3,73 (4H, m), 2,89-2,63 (4H, m), 2,39-2,28 (2H, m), 2,09-2,08-1,95 (1H, m), 1,94-1,44 (8H, m), 1,06-0,94 (6H, m).

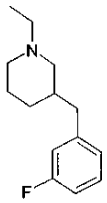
Промежуточное соединение 222. 2-(1-Этилпиперидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорид



Раствор 1-этил-3-(3-фторбензил)пиперидина (промежуточное соединение 223, 0,214 г) в ДХЭ (1 мл) добавили к хлорсульфоновой кислоте (2 мл) при 0°C. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь по каплям добавили к смеси льда и насыщенного солевого раствора и экстрагировали ДХМ. Органический слой высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости для получения 2-(1-этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфонилхлорида (0,44 г) в виде твердого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,17-8,11 (1H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,19-7,12 (1H, m), 3,62-3,52 (1H, m), 3,42-3,32 (1H, m), 3,16 (2H, d), 3,11-2,92 (3H, m), 2,64-2,29 (3H, m), 1,91 (2H, d), 1,43 (3H, t), 1,39-1,23 (1H, m).

Промежуточное соединение 223. 1-Этил-3-(3-фторбензил)пиперидин

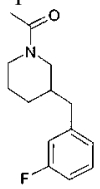


Раствор алюмогидрида лития (2 М в ТГФ, 2,8 мл) по каплям добавили к раствору 1-[3-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил]этанона (промежуточное соединение 224, 0,66 г) в безводном ТГФ (20 мл) при 0°C под аргоном. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь повторно охладили до 0°C и добавили воду. Смесь

экстрагировали эфиром, промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 1-этил-3-(3-фторбензил)пиперидина (0,535 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,25-7,17 (1H, m), 6,95-6,80 (3H, m), 2,92-2,73 (2H, m), 2,58-2,42 (2H, m). 2,42-2,26 (2H, m), 1,96-1,76 (2H, m), 1,74-1,48 (4H, m), 1,04 (3H, t), 1,00-0,84 (1H, m).

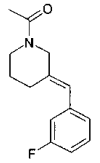
Промежуточное соединение 224. 1-[3-(3-Фторбензил)пиперидин-1-ил]этанон



Смесь 1-{3-[1-(3-фторфенил)метилиден]пиперидин-1-ил}этанона (промежуточное соединение 225, 0,7 г), гидроксида палладия (20% на углероде, 0,07 г) в этилацетате (20 мл) и IMS (1 мл) дегазировали азотом/продуванием вакуумом. Смесь перемешивали под атмосферой водорода в течение 21,5 ч. Смесь отфильтровали, а фильтрат упарили до сухости для получения 1-[3-(3-фторбензил)пиперидин-1-ил]этанона (0,66 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,31-7,17 (1H, m), 6,97-6,80 (3H, m), 4,52-4,43 (0,5H, m), 4,41-4,31 (0,5H, m), 3,76-3,65 (0,5H, m), 3,65-3,55 (0,5H, m), 3,07-2,95 (0,5H, m), 2,82-2,62 (1,5H, m), 2,60-2,49 (1H, m), 2,45-2,33 (1H, m), 2,08 (1,5H, s), 1,95 (1,5H, s), 1,83-1,63 (3H, m), 1,50-1,32 (1H, m), 1,29-1,09 (1H, m).

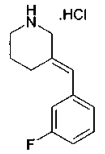
Промежуточное соединение 225. 1-{3-[1-(3-Фторфенил)метилиден]пиперидин-1-ил}этанон



Ацетилхлорид (0,515 мл) добавили к смеси 3-[1-(3-фторфенил)метилиден]пиперидина гидрохлорида (Промежуточное соединение 226, 1,5 г) и N,N-ди-изопропил-N-этиламина (2,52 мл) в безводном ТГФ (50 мл) при 0°C под азотом. Смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали эфиром, промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 75-100%, для получения 1-{3-[1-(3-фторфенил)-метилиден]пиперидин-1-ил]этанона (1,38 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,37-7,21 (1H, m), 7,04-6,82 (3H, m), 6,48-6,26 (1H, 4s), 4,39-4,00 (2H, m). 3,72-3,48 (2H, m), 2,61-2,41 (2H, m), 2,18-2,02 (3H, 4s), 1,83-1,61 (2H, m).

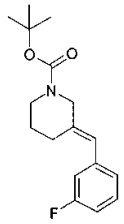
Промежуточное соединение 226. 3-[1-(3-Фторфенил)метилиден]пиперидина гидрохлорид



Раствор HCl в диоксане (4 M, 30 мл) добавили к раствору трет-бутил 3-[1-(3-фторфенил)метилиден]пиперидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 227, 2,38 г) в эфире (30 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали in vacuo, а остаток обработали эфиром. Твердое вещество собрали фильтрацией, промыли эфиром и высушили под вакуумом для получения 3-[1-(3-фторфенил)метилиден]пиперидина гидрохлорида (1,64 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$), соотношение E и Z изомеров 3:2, δ: 9,34 (2H, br s), 7,48-7,37 (1H, m), 7,22-7,00 (3H, m), 6,59 (1H, s), 3,78-3,68 (2H, m), 3,13 (2H, m), 2,52 (1,2H, m), 2,43 (0,8H, m), 1,84 (1,2H, m), 1,76 (0,8H, m).

Промежуточное соединение 227. трет-Бутил 3-[1-(3-фторфенил)метилиден]пиперидин-1-карбоксилат

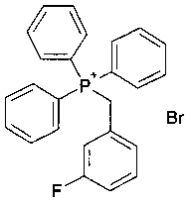


(3-Фторбензил)трифенилфосфония бромид (промежуточное соединение 228, 5,3 г) частями добавили к раствору трет-бутоксида натрия (1,06 г) в безводном ТГФ (20 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 30 мин. По каплям добавили раствор трет-бутил 3-оксопиперидин-1-

карбоксилата (2 г) в безводном ТГФ (10 мл) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 24 ч. Смесь разбавили водой (100 мл) и экстрагировали эфиром (100 мл), промыли насыщенным солевым раствором, высушили (Na_2SO_4) и отфильтровали. Фильтрат концентрировали in vacuo, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью этилацетата и циклогексана с градиентом 0-20%, для получения трет-бутил 3-[1-(3-фторфенил)метилиден]пиперидин-1-карбоксилата (1,42 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$), соотношение E и Z изомеров 3:2, δ: 7,33-7,21 (1H, m), 7,05-6,85 (3H, m), 6,37 (0,6H, s), 6,28 (0,4H, s), 4,16 (0,8H, s), 4,00 (1,2H, s), 3,50 (2H, t), 2,50 (1,2H, m), 2,39 (0,8H, m), 1,72 (0,8H, m), 1,62 (1,2H, m), 1,48 (5,4H, s), 1,34 (3,6H, br s).

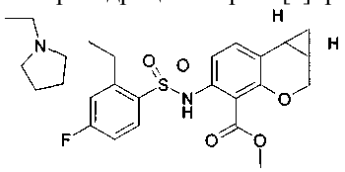
Промежуточное соединение 228. (3-Фторбензил)трифенилфосфония бромид



Смесь 3-фторбензилбромида (5 г) и трифенилфосфина (6,94 г) в толуоле (50 мл) нагревали с дефлегматором в течение 3 ч. После охлаждения твердое вещество собрали фильтрацией, промыли толуолом и высушили под вакуумом при 50°C для получения (3-фторбензил)трифенилфосфония бромида (10,1 г).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,96-7,87 (3H, m), 7,81-7,64 (12H, m), 7,35-7,26 (1H, m), 7,20-7,11 (1H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 6,78-6,70 (1H, m), 5,21 (2H, d).

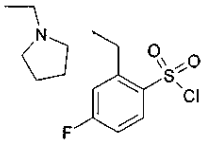
Промежуточное соединение 229. Метил (1aR,7bS)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-2-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 95, исходя из 2-[2-((R)-1-этилпирролидин-2-ил)-э1ил]-4-фторбензолсульфонилхлорида (промежуточное соединение 230) и метил (1aR,7bS)-5-амино-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилата (промежуточное соединение 42A).

ЖХМС (способ A), время удерживания 2,30 (M+H) 503.

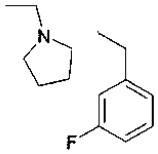
Промежуточное соединение 230. 2-[2-((R)-1-Этилпирролицин-2-ил)этил]-4-фторбензолсульфонилхлорид



Получили по такому же способу, как промежуточное соединение 96, исходя из (R)-1-этил-2-[2-(3-фторфенил)этил]пирролидина (промежуточное соединение 231).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,11 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,14 (1H, t), 3,93 (1H, m), 3,46-3,21 (2H, m), 3,13 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,11 (3H, m), 1,50 (3H, t).

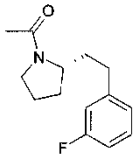
Промежуточное соединение 231. (R)-1-Этил-2-[2-(3-фторфенил)этил]пирролидин



Раствор 1-{(R)-2-[2-(3-фторфенил)этил]пирролидин-1-ил}этанона (промежуточное соединение 232, 0,48 г) в ТГФ (20 мл) охладили до 0°C и обработали раствором алюмогидрида лития (2 M в ТГФ, 3,6 мл) под атмосферой азота. Полученную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры, зачем нагревали до 60°C в течение ночи. Смесь охладили до 0°C и обработали водой (0,35 мл), 4 н. раствором гидроксида натрия (0,35 мл) и дополнительным количеством воды (0,9 мл). К суспензии добавили порошок бисульфата натрия и отфильтровали взвесь через Целит, а фильтрат упарили до сухости для получения (R)-1-этил-2-[2-(3-фторфенил)этил]пирролидина (0,41 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, m), 6,96 (1H, d), 6,87 (2H, m). 3,18 (1H, dd), 2,87 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,20 (1H, dq), 2,12-1,91 (4H, m), 1,75 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,10 (3H, t). HNMR 205205.

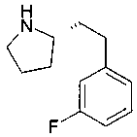
Промежуточное соединение 232. 1-{(R)-2-[2-(3-Фторфенил)этил]пирролидин-1-ил)этанон



Ацетилхлорид (0,29 мл) добавили к раствору N,N-диизопропил-N-этиламина (0,71 мл) и (R)-2-[2-(3-фторфенил)этил]-пирролидина (промежуточное соединение 233, 0,39 г) в ДХМ (30 мл) и перемешивали смесь в течение 1,5 ч. Смесь промыли 1 М HCl, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости для получения 1-{(R)-2-[2-(3-фторфенил)этил]пирролидин-1-ил}этанона (0,48 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР (d_6-ДМСО, 80°C) δ: 7,28 (1H, q), 7,02 (2H, t), 6,92 (1H, t), 3,93 (1H, br s), 3,41 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,05-1,54 (6H, m), 1,90 (3H, t).

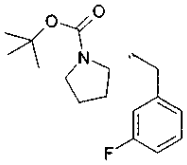
Промежуточное соединение 233. (R)-2-[2-(3-Фторфенил)этил]пирролидин



Трифторуксусную кислоту (5 мл) добавили к раствору трет-бутил (R)-2-[2-(3-фторфенил)этил]пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 234, 0,55 г) в ДХМ (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток растворили в небольшом количестве метанола и загрузили на 20 г картридж SCX-2 SPE, промыли метанолом, затем элюировали 2 М аммиака в метаноле для получения (R)-2-[2-(3-фторфенил)этил]пирролидина (0,39 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,23 (1H, q), 6,97 (1H, d), 6,88 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,69 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,75 (3H, m), 1,61 (1H, br s), 1,28 (1H, m).

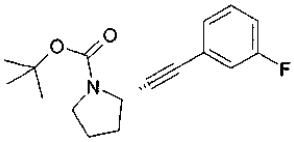
Промежуточное соединение 234. трет-Бутил (R)-2-[2-(3-фторфенил)этил]пирролидин-1-карбоксилат



Раствор трет-бутил (S)-2-(3-фторфенилэтинил)пирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 235, 1,26 г) в IMS (70 мл) осторожно добавили к 20% палладию на углерода (0,6 г) под атмосферой диоксида углерода. Смесь дегазировали под вакуумом и поместили под атмосферу водорода. Этот прием повторили три раза, затем смесь перемешивали под атмосферой водорода в течение 18 ч. Смесь отфильтровали через Целит, а фильтрат упарили до сухости. Остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ и пентана с градиентом 0-100%, для получения трет-бутил (R)-2-[2-(3-фторфенил)этил]пирролидин-1-карбоксилата (0,55 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,21 (1H, br m), 6,99-6,81 (3H, br m), 3,80 (1H, br d), 3,37 (2H, br d), 2,61 (2H, br m), 1,97 (2H, br m), 1,83 (2H, m), 1,65 (2H, br m), 1,45 (9H, s).

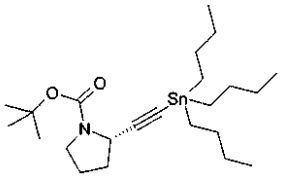
Промежуточное соединение 235. трет-Бутил (S)-2-(3-фторфенилэтинил)пирролидин-1-карбоксилат



Суспензию 3-фторбромбензола (0,62 мл), трис-(дибензилиденацетон)дипалладия (0) (0,276 г), три-трет-бутилфосфония тетрафторбората (0,165 г) и трет-бутил (S)-2-трибутил-станнанилэтинилпирролидин-1-карбоксилата (промежуточное соединение 236, 2,94 г) в безводном толуоле (40 мл) дегазировали под азотом и перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью ДХМ и пентана с градиентом 0-100%, для получения трет-бутил (S)-2-(3-фтор-фенилэтинил)пирролидин-1-карбоксилата (1,26 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,25 (1H, m), 7,16 (1H, br d), 7,08 (1H, br d), 6,99 (1H, br t), 4,69 (1H, br d), 3,51 (1H, br s), 3,37 (1H, br s), 2,11 (3H, br m), 1,94 (1H, br s), 1,49 (9H, s).

Промежуточное соединение 236. трет-Бутил (S)-2-трибутилстаннанилэтинилпирролидин-1-карбоксилат



н-Бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах, 11 мл) по каплям добавили к охлажденному раствору трет-бутил (S)-2-этинилпирролидин-1-карбоксилата (полученного в соответствии с публикацией A Paul et al., Tetrahedron, 2006, 62, 8919, 4,49 г) в сухом ТГФ (230 мл) под атмосферой азота, поддерживая температуру ниже -65°C. После завершения добавления смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин, затем оставили нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 2,5 ч. По каплям добавили трибутилолова хлорид (7,7 мл) за пять минут, и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Смесь охладили до 0°C и добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия, поддерживая температуру ниже 15°C Слои разделили, а водный слой экстрагировали этилацетатом, промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, высушили ($MgSO_4$) и отфильтровали. Фильтрат упарили до сухости, а остаток очистили хроматографией на силикагеле, элюируя смесью пентана и этилацетата с градиентом 0-7,5%, для получения трет-бутил (S)-2-трибутилстаннанилэтинилпирролидин-1-карбоксилата (0,39 г) в виде маслянистого вещества.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 4,41 (1H, br s), 3,45 (1H, br m), 3,28 (1H, br s), 2,03 (3H, br m), 1,86 (1H, br s), 1,54 (6H, m), 1,48 (9H, s), 1,33 (6H, q), 0,95 (6H, t), 0,90 (9H, t).

Биологический пример

Соединения испытали на их способность ингибировать активность рекомбинантной MetAP2 человека, используя следующий анализ.

Рекомбинантную MetAP2 человека, экспрессированную в клетках Sf9 с последующей аффинной очисткой и обработкой ЭДТК для удаления катиона эндогенного активного сайта, диализировали против $MnCl_2$ для получения марганцевого фермента, использованного в анализе. Анализ выполняли в течение 30 мин при 25°C в 50 мМ буфере HEPES, содержащем 100 мМ NaCl, pH 7,5, в присутствии 0,75 мМ метионин-аланин-серинового (MAS) субстрата и 50 мкг/мл аминокислотной оксидазы с использованием разбавления очищенного MetAP2, дающего > 3-кратное отношение сигнала:шума. Расщепление субстрата под действием MetAP2 и окисление свободного метионина аминокислотной оксидазой обнаруживали и количественно измеряли при помощи флуоресценции, вызванной реагентом "красный Amplex" (10-ацетил-3,7-дигидроксифеноксазин), в комбинации с пероксидазой хрена, которая обнаруживает H_2O_2, высвобождаемый на стадии окисления. Флуоресцентный сигнал обнаруживали при помощи многолуночного флуориметра. Перед добавлением в анатилический буфер соединения разбавили в ДМСО, конечная концентрация ДМСО в анализе составила 1%. IC_{50} определили как концентрацию, при которой данное соединение достигает 50% от контрольного ингибирования. Значения IC_{50} рассчитали при помощи пакета программного обеспечения XLfit (версия 2.0.5).

Соединения настоящего изобретения показали активность в анализе этого примера, указанную в следующей таблице, где A представляет собой < 0,05 мкМ, B представляет собой IC_{50} от 0,05 до 0,5 мкМ, и C представляет собой IC_{50} > 0,5 мкМ.

Название соединения	Активность
Цис-(3aRS,9bRS)-7-(Бензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота	B
Цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-диэтиламинопропил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота	B
Цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-{Пирролидин-1-ил}пропил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота	A
Цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фтор-бензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновая кислота	A
Первый элюированный энантиомер цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фтор-бензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты	A
Второй элюированный энантиомер цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фтор-бензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты	B
7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-	A

фторбензолсульфонил-амино]-1,2-дигидрофуро[2,3-с]хинолин-6-карбоновой кислоты формиатная соль	
7-(Бензолсульфониламино))-1,2-дигидрофуро[2,3-с]хинолин-6-карбоновой кислоты формиатная соль	A
Цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-с]хинолин-6-карбоновая кислота	A
5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aS,7bR) 5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aR,7bS) 5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1.1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-[2-((E)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота	B
Цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(4-диметиламино-бутиламино)-бензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-с]хромен-6-карбоновая кислота	B
(1aR,7bS)-5-[2-(3-диэтиламинопропил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота	A
Первый элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновой кислоты	B
Второй элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновой кислоты	A
(1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-3-Этиламинопроп-1-енил)-4-фтор-бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[с]хромен-4-карбоновая кислота	A
Первый элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновой кислоты	A
Второй элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[с]хромен-4-карбоновой кислоты	B
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота	A
Первый элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[с]хромен-4-карбоновой кислоты	B
Второй элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[с]хромен-4-карбоновой кислоты	B
(1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновая кислота	A
Первый элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[с]хромен-4-карбоновой кислоты	C

Второй элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты	A
(1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
Первый элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты	B
Второй элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты	A
(1aRS,7bSR)-5-[2-(5-диметиламинопентиламино)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензол-сульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-Гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензол-сульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
Первый элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-	B

1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты	
Второй элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(4-Этилпиперазин-1-ил)-этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Азетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензол-сульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(3-Гидроксиазетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензол-сульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Азетидин-1-ил)пропил]-4-фторбензолсульфоииламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобутил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[N-(4-диметиламинобутил)-N-метиламино]-бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	C
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Этилпирролидин-3-илкарбамоил)-метил]-4-фтор-бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-[2-(1-Этилазетидин-3-ил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-Этилпирролидин-3-илкарбамоил)-метил]-4-фторбензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(Пирролидин-1-ил)-этил]-4-фторбензол-	B

сульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	
(1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-Этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
Первый элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-этил-пирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты	B
Второй элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-Этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты	A
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Этилпирролидин-2-ил)карбонил-аминометил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутириламино)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-[2-((S)-1-Этил-пирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропилкарбамоил)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-Этил-пирролидин-3-ил)-N-метил-карбамоил]метил}-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)-N-метил-карбамоил]метил}-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-Этилпирролидин-2-ил)этиламино]-бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-	A

тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Этилпирролидин-2-ил)этиламино]-бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-[2-(3-N,N,-диэтиламинопропиламино)бензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-Этилпирролидин-2-ил)карбонил-амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[(1-Этилазетидин-3-илметил)амино]бензол-сульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
Первый элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты	B
Второй элюированный энантиомер (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-еиил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты	A
(1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-Этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-Этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламино-метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-4-фтор-бензолсульфонил-амино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-Этилпирролидин-3-илметил)амино]-бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Этилпирролидин-3-илметил)амино]-	B

бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	
(1aRS,7bSR)-5-[2-(4-Этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-[2-(1-Этилпиперидин-4-илметил)-4-фтор-бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(1-Этилазетидин-3-ил)этил]-4-фтор-бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-Азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Этилпирролидин-3-иламино)этил]-4-фтор-бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)амино]-бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-Этилпирролидин-3-ил)амино]-бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-Этилпирролидин-3-карбонил)амино]-метил}-4-фтор-бензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидро-циклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B

(1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламино-2-метилпроп-1-енил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	A
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Этилпирролидин-3-ил)этиламино]-бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-Этилпирролидин-3-ил)этиламино]-бензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aR,7bS)-5-[2-((S)-1-Этилпирролидин-3-илоксиметил)-4-фтор-бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-Этилпирролидин-3-илоксиметил)-4-фтор-бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aR,7bS) -5-[2-(1-Этилпиперидин-3-илметил)-4-фторбензол-сульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновая кислота	B
(1aR,7bS)-5-{2-[2-((R)-1-Этилпирролидин-2-ил)этил]-4-фторбензолсульфонил-амино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновая кислота	B

Включение посредством ссылки

Все публикации и патенты, упомянутые в настоящем документе, включая те, которые перечислены ниже, включены в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме для всех цепей, как если бы каждая отдельная публикация или патент были специально и отдельно включены посредством ссылки. В случае противоречий, следует руководствоваться настоящим описанием, включая любые определения в настоящем документе.

Эквиваленты

Несмотря на то, что были рассмотрены конкретные варианты реализации настоящего изобретения, представленное выше описание является иллюстративным, а не ограничивающим. При рассмотрении настоящего описания, специалистам в данной области станут понятны многочисленные вариации на-

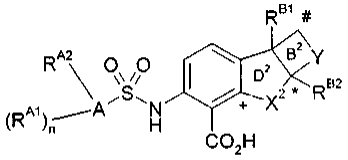
стоящего изобретения. Полный масштаб настоящего изобретения следует определять со ссылкой на формулу изобретения, вместе с полным охватом эквивалентов, и настоящее описание, вместе с такими вариациями.

Если не указано иное, все числа, выражающие количества ингредиентов, условия реакции и так далее, используемые в описании и формуле изобретения, следует понимать как измененные во всех случаях термином "около".

Соответственно, если не указано обратное, числовые параметры, представленные в описании и приложенной формуле изобретения, являются приближениями, которые могут варьироваться в зависимости от заданных свойств, которые необходимо получить в соответствии с настоящим изобретением.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Трициклическое соединение, представленное формулой II



Формула II

где кольцо B^2 представляет собой 3-6-членное насыщенное гетероциклическое или карбоциклическое кольцо, которое необязательно замещено одним или более атомами фтора у любого из доступных атомов углерода;

D^2 представляет собой 5-7-членное гетероциклическое или карбоциклическое кольцо, содержащее гетероатомы кислорода или азота;

где кольцо B^2 конденсировано с D^2, так что два атома, общие для B^2 и D^2, являются атомами углерода;

X^2 представляет $^+$-W^2-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, где + и * указывают точки присоединения X^2, как показано в формуле II;

Y выбран из группы, состоящей из связи, *-O-$CH_2^{\#}$ и *-O-CH_2-CH_2-$^{\#}$; где * и $^{\#}$ указывают точки присоединения Y, как показано в формуле II;

W^2 выбран из группы, состоящей из O или $N(R^{N2})$;

A представляет собой фенил;

R^{B1} и R^{B2} независимо выбраны из группы, состоящей из H, F, OH, CN, C_{1-2}алкокси или C_{1-3}алкила; где C_{1-3}алкил и C_{1-2}алкокси необязательно замещены группой, выбранной из OH, C_{1-2}алкокси, CN, или одним или более атомами фтора;

R^{A1} выбран, независимо для каждого случая, из группы, состоящей из водорода, гидроксила, циано, галогена, C_{1-4}алкила или C_{1-3}алкокси; где C_{1-4}алкил или C_{1-3}алкокси необязательно замещен одним или более атомами фтора;

n равен 0, 1 или 2;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из водорода, R^1R^JN-, гетероциклила, гетероциклилокси и гетероциклил-(NR^a)-; где указанный гетероциклил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^g, и если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот азот может быть необязательно замещен одной или более группами R^h; или

R^{A2} выбран из группы, состоящей из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенилокси, C_{3-6}алкинилокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкил-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкоксиС$_{1-6}$алкил-; где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенилокси, C_{3-6}алкинилокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкил-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)C_{1-6}$алкил-, C_{1-6}алкил-$N(R^a)$-карбонил-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкоксиС$_{1-6}$алкил может быть необязательно замещен R^p, фенилом, фенокси, гетероарилом, гетероарилокси, гетероафил-(NR^a)-, гетероциклилом, гетероциклилокси или гетероциклил-$N(R^a)$-; и где указанный гетероарил или фенил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^f; и где указанный гетероциклил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^g; и если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот атом азота может быть необязательно замещен одной или более группами R^h;

R^{D5} и R^{D6}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксила, циано, C_{1-2}алкила или C_{1-2}алкокси; где C_{1-2}алкил и C_{1-2}алкокси могут быть необязательно замещены заместителем или заместителями, выбранными из группы, состоящей из одного или более атомов фтора, циа-

но, гидроксила или $N(R^aR^b)$;

R^{N2} выбран из группы, состоящей из водорода или C_{1-4}алкила;

R^a и R^b независимо выбраны для каждого случая из группы, состоящей из водорода и C_{1-3}алкила; где C_{1-3}алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из фтора, циано, оксо и гидроксила;

или R^a и R^b, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N; где указанное 4-6-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, оксо или гидроксила;

R^f независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из R^p, водорода, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$- и C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-; где C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^g независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из R^p, водорода, оксо, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$- и C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-; где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^h независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкил-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-, R^1R^JN-карбонил- и R^1R^JN-SO_2-; где C_{1-6}алкил, C_{3-6}алкенил, C_{3-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-6}алкил-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбонил- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^1 и R^J независимо выбраны для каждого случая из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила, C_{3-6}циклоалкила, гетероциклила и гетероциклилкарбонила; причем C_{1-4}алкил и C_{3-6}циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из фтора, гидроксила, циано, R^aR^bN-, R^aR^bN-карбонил- и C_{1-3}алкокси, и гетероциклил и гетероциклилкарбонил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, гало-C_{1-6}-алкила, гидроксил-C_{1-6}-алкила, R^aR^bN-C_{1-6}алкила- и C_{1-6}алкоксиC_{1-6}алкиловой группы; и если указанный гетероциклил или гетероциклилкарбонил содержит фрагмент -NH, то указанный атом азота может быть необязательно замещен одной или более группами C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкил-$S(O)_2$- и C_{1-6}-алкилкарбонила; или R^1 и R^J, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N; причем указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено у атома углерода одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксила, оксо, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO_2- и R^aR^bN-карбонил-; где указанный C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси может быть необязательно замещен фтором, гидроксилом или циано и указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено у атома азота одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6}алкила и R^aR^bN-карбонил-; и указанный C_{1-6}алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксила, циано;

R^p независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, C_{1-6}алкокси, R^1R^JN-, R^1R^JN-карбонил-, R^1R^JN-SO_2- и R^1R^JN-карбонил-$N(R^a)$-;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 4-10-членную кольцевую структуру, включая мостиковые или конденсированные кольца, структуры которых содержат от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера, и где это возможно, связанную с соседним радикалом через атом углерода или азота;

где гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую 5-6-членную кольцевую систему, содержащую от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера, и, где это возможно, связанную с соседним радикалом через атом углерода или азота;

и его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

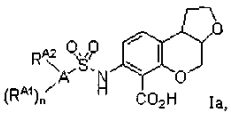
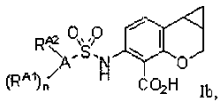
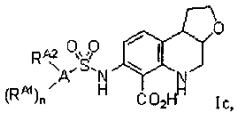
2. Трициклическое соединение по п.1, отличающееся тем, что R^{D5} и R^{D6} независимо выбраны для каждого случая из группы, состоящей из водорода, фтора, циано и C_{1-2}алкила.

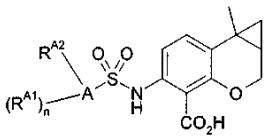
3. Трициклическое соединение по любому из пп.1-2, отличающееся тем, что R^{D5} и R^{D6} представляют собой водород.

4. Трициклическое соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R^{B1} выбирают из группы, состоящей из H, F и C_{1-2}алкила.

5. Трициклическое соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что Y представляет собой связь.

6. Трициклическое соединение по п.1, представленное формулами


Ia,

Ib,

Ic,
или

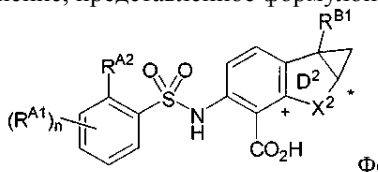

Ig.

7. Трициклическое соединение по п.6, отличающееся тем, что R^{A1} выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-2}алкила и C_{1-2}алкокси; причем C_{1-2}алкил может быть необязательно замещен одним или более атомами фтора.

8. Трициклическое соединение по любому из пп.6-7, отличающееся тем, что R^{A2} выбран из группы, состоящей из водорода, R^1R^JN, гетероциклила, C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси; причем указанный гетероциклил может быть необязательно замещен одной или более группами R^g; и если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот атом азота может быть необязательно замещен одной или более группами R^h; указанный C_{1-6}алкил, C_{3-6}алкенил, C_{3-6}циклоалкил и C_{1-6}алкокси может быть необязательно замещен одной или более группами R^p.

9. Трициклическое соединение по любому из пп.6-8, отличающееся тем, что R^{A2} выбран из группы, состоящей из 3-(N,N-диэтиламино)пропила, 3-(пирролидин-1-ил)пропила, (Z)-3-(N,N-диэтиламино)проп-1-енила, (Z)-3-(азетидин-1-ил)проп-1-енила и (Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енила.

10. Трициклическое соединение, представленное формулой IV


Формула IV

где D^2 представляет собой 6-членное частично ненасыщенное гетероциклическое кольцо, содержащее в качестве гетероатома кислород;

X^2 представляет собой $^+$-W^2-C($R^{D5}R^{D6}$)-*, где + и * указывают точки присоединения X^2, как показано в формуле IV;

W^2 представляет собой O;

W^3 выбран из группы, состоящей из O или N(R^{N3});

R^{B1} выбран из группы, состоящей из H, F, OH, CN, C_{1-2}алкокси или C_{1-3}алкила; где C_{1-3}алкил и C_{1-2}алкокси необязательно замещены группой, выбранной из OH, C_{1-2}алкокси, CN или одним или более атомами фтора;

R^{A1} выбран независимо для каждого случая из группы, состоящей из водорода, гидроксила, циано, галогена, C_{1-4}алкила или C_{1-3}алкокси; где C_{1-4}алкил или C_{1-3}алкокси необязательно замещен одним или более атомами фтора;

n равен 0, 1 или 2;

R^{A2} выбран из группы, состоящей из водорода, R^1R^JN-, гетероциклила, гетероциклилокси и гетероциклил-(NR^a)-; где указанный гетероциклил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^g, и если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот азот может быть необязательно замещен одной или более группами R^h; или

R^{A2} выбран из группы, состоящей из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенилокси, C_{3-6}алкинилокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкил-N(R^a)-, C_{1-6}алкил-N(R^a)-карбонил-, C_{1-6}алкилкарбонил-N(R^a)-, C_{1-6}алкил-N(R^a)-карбонил-N(R^a)-, C_{1-6}алкил-N(R^a)-SO_2-, C_{1-6}алкил-SO_2-N(R^a)-, C_{1-6}алкоксикарбонил-N(R^a)-, C_{1-6}алкилкарбонил-N(R^a)-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкил-N(R^a)-карбонил-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкоксиС$_{1-6}$алкил-; где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенилокси, C_{3-6}алкинилокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкил-N(R^a)-, C_{1-6}алкил-N(R^a)-карбонил-, C_{1-6}алкилкарбонил-N(R^a)-, C_{1-6}алкил-N(R^a)-карбонил-N(R^a)-, C_{1-6}алкил-N(R^a)-SO_2-, C_{1-6}алкил-SO_2-N(R^a)-, C_{1-6}алкоксикарбонил-N(R^a)-, C_{1-6}алкилкарбонил-N(R^a)C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкил-N(R^a)-карбонил-C_{1-6}алкил-, C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкил могут быть необязательно замещены R^p, фенилом, фенокси, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарил-(NR^a)-, гетероциклилом, гетероциклилокси или гетероциклил-N(R^a)-; где указанный гетероарил или фенил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^f и указанный гетероциклил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из R^g; и если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот атом азота может быть необязательно замещен одной или более группами R^h;

R^{D5} и R^{D6}, каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из водорода, фтора, гидроксила, ци-

ано, C_{1-2}алкила или C_{1-2}алкокси; где C_{1-2}алкил и C_{1-2}алкокси могут быть необязательно замещены заместителем или заместителями, выбранными из группы, состоящей из одного или более атомов фтора, циано, гидроксила или $N(R^aR^b)$;

R^a и R^b независимо выбраны для каждого случая из группы, состоящей из водорода и C_{1-3}алкила; где C_{1-3}алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из фтора, циано, оксо и гидроксила;

или R^a и R^b вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать 4-6-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N; где указанное 4-6-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, циано, оксо или гидроксила;

R^f независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из R^p, водорода, C_{1-6}алкила, C_{3-6}циклоалкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$- и C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-; где C_{1-6}алкил, C_{3-6}циклоалкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^g независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из R^p, водорода, оксо, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$- (где w равен 0, 1 или 2), C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$- и C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$-; где C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкил-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкилкарбонил-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-$N(R^a)$- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^h независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из водорода, C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкил-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбонил-, R^1R^JN-карбонил- и R^1R^JN-SO_2-; где C_{1-6}алкил, C_{3-6}алкенил, C_{3-6}алкинил, C_{3-6}циклоалкил и C_{1-6}алкил-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбонил- могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из R^p;

R^1 и R^J независимо выбраны для каждого случая из группы, состоящей из водорода, C_{1-4}алкила, C_{3-6}циклоалкила, гетероциклила и гетероциклилкарбонила; причем C_{1-4}алкил и C_{3-6}циклоалкил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из фтора, гидроксила, циано, R^aR^bN-, R^aR^bN-карбонил- и C_{1-3}алкокси, гетероциклил и гетероциклилкарбонил могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси, галоC_{1-6}алкила, гидроксилC_{1-6}алкила, R^aR^bN-C_{1-6}алкила- и C_{1-6}-алкоксиC_{1-6}алкиловой группы; и если указанный гетероциклил или гетероциклилкарбонил содержит фрагмент -NH, то указанный атом азота может быть необязательно замещен одной или более группами C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}алкинила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкил-$S(O)_2$- и C_{1-6}-алкилкарбонила; или R^1 и R^J, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-7-членное гетероциклическое кольцо, которое может иметь дополнительный гетероатом, выбранный из O, S или N; причем указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено у атома углерода одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксила, оксо, циано, C_{1-6}алкила, C_{1-6}алкокси, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO_2- и R^aR^bN-карбонил-; где указанный C_{1-6}алкил или C_{1-6}алкокси может быть необязательно замещен фтором, гидроксилом или циано; и указанное 4-7-членное гетероциклическое кольцо может быть необязательно замещено у атома азота одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из C_{1-6}алкила и R^aR^bN-карбонил-; и указанный C_{1-6}алкил может быть необязательно замещен одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из фтора, гидроксила, циано;

R^p независимо выбран для каждого случая из группы, состоящей из галогена, гидроксила, циано, C_{1-6}алкокси, R^1R^JN-, R^1R^JN-карбонил-, R^1R^JN-SO_2- и R^1R^JN-карбонил-$N(R^a)$-;

где гетероциклил представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную 4-10-членную кольцевую структуру, включая мостиковые или конденсированные кольца, структуры которых содержат от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера, и, где это возможно, связанную с соседним радикалом через атом углерода или азота;

где гетероарил представляет собой моноциклическую ароматическую 5-6-членную кольцевую систему, содержащую от одного до трех гетероатомов, таких как азот, кислород и сера, и, где это возможно, связанную с соседним радикалом через атом углерода или азота;

и его фармацевтически приемлемая соль или стереоизомер.

11. Трициклическое соединение по п.10, отличающееся тем, что R^{A1} выбран из водорода или фтора.

12. Трициклическое соединение по любому из пп.10-11, отличающееся тем, что R^{A2} выбран из группы, состоящей из водорода, R^1R^JN, гетероциклила, C_{1-6}алкила, C_{3-6}алкенила, C_{3-6}циклоалкила, C_{1-6}алкокси; причем указанный гетероциклил может быть необязательно замещен одной или более группами R^g; и если указанный гетероциклил содержит фрагмент -NH, то этот атом азота может быть необязательно замещен одной или более группами R^h; и указанный C_{1-6}алкил, C_{3-6}алкенил, C_{3-6}циклоалкил и C_{1-6}алкокси может быть необязательно замещен одной или более группами R^p.

13. Соединение, выбранное из группы, состоящей из цис-(3aRS,9bRS)-7-(бензолсульфониламино)-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-диэтил-

аминопропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-{пирролидин-1-ил}пропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aR,9bR)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; цис-(3aS,9bS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; 7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоновой кислоты формиатной соли; 7-(бензолсульфониламино)-1,2-дигидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоновой кислоты формиатной соли; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,2,3a,4,5,9b-гексагидрофуро[2,3-c]хинолин-6-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((E)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,3a,4,9b-тетрагидро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-(3-диэтиламинопропил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2((Z)-3-этиламинопроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-{2[(Z)-3-(пирролидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-(3-диметиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(5-диметиламинопентиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)аминопроп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобут-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(4-этилпиперазин-1-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)проп-1-енил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-ил)пропил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-диэтиламинобутил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-

карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[N-(4-диметиламинобутил)-N-метиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилазетидин-3-ил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-этилпирролидин-3-илкарбамоил)метил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(пирролидин-1-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламинометил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутириламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламинопропилкарбамоил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)-N-метилкарбамоил]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-этилпирролидин-2-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-2-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(3-N,N,-диэтиламинопропиламино)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбониламино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[(l-этилазетидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламинопроп-1-енил)бензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-этилпирролидин-2-ил)карбонил]-N-метиламинометил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламинобутиламино)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-этилпирролидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-илметил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(4-этил-2-оксопиперазин-1-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-(1-этилпиперидин-4-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(1-этилазетидин-3-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-азабицикло[2.2.2]окт-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-иламино)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-этилпирролидин-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа-[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-этилпирролидин-3-ил)амино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-этилпирролидин-3-карбонил)амино]метил}-4-фторбензолсульфониламино)-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-диэтиламино-2-метилпроп-1-енил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-гетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-ил)этиламино]бензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((S)-1-этилпирролидин-3-илоксимегил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-этилпирролидин-3-илок-

симетил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-[2-(1-этилпиперидин-3-илметил)-4-фторбензолсульфониламино]-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты; (1aR,7bS)-5-{2-[2-((R)-1-этилпирролидин-2-ил)этил]-4-фторбензолсульфониламино}-1,1a,2,7b-тетрагидроциклопропа[c]хромен-4-карбоновой кислоты

и их фармацевтически приемлемых солей и стереоизомеров.

14. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности MetAP2, содержащая соединение по любому из пп.1-13 и фармацевтически приемлемый носитель.

15. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что указанная композиция составлена в виде однократной дозы.

16. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что указанная композиция составлена для перорального введения.

17. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что указанная композиция составлена для внутривенного или подкожного введения.