



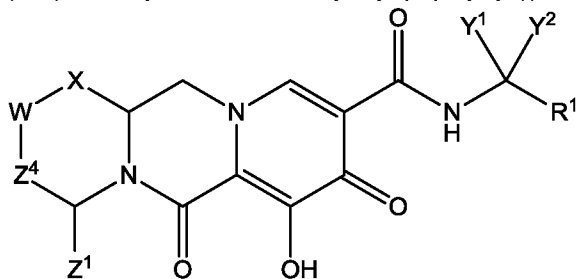
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123572** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 498/14** (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)
C07D 471/22 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2016 12380	(72) Винахідник(и):	Джін Хаолун (US), Лазервіт Скотт Е. (US), Трехо Мартін Тереза Алехандра (US), Бекон Елізабет М. (US), Коттелл Джеромі Дж. (US), Цай Чженьхун Р. (US), Піун Хіунг-Джунг (US), Морганеллі Філіп Ентоні (US), Цзі Мінчже (US), Тейлор Джеймс Г. (US), Чень Сяю (US), Міш Майкл Р. (US), Дізаї Маной К. (US)
(22) Дата подання заявки:	19.12.2013	(73) Володілець (володільці):	ГЛІАД САЙЄНСІЗ, ІНК., 333 Lakeside Drive, Foster City, California 94404, USA (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	29.04.2021	(74) Представник:	Шпакович Тетяна Іванівна, реєстр. №240
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/745,375, 61/788,397, 61/845,803	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006/116764 A1, 02.11.2006 EP 2 412 709 A1, 01.02.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	21.12.2012, 15.03.2013, 12.07.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.04.2017, Бюл.№ 8		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	28.04.2021, Бюл.№ 17		
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21):	а201506209, 19.12.2013		

(54) ПОЛІЦИКЛІЧНІ КАРБАМОІЛПІРИДОНОВІ СПОЛУКИ ТА ЇХ ФАРМАЦЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Запропоновані сполуки для застосування для лікування інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ). Сполуки мають наступну формулу (I):



, (I)

UA 123572 C2

включаючи їх стереоізомери та фармацевтично прийнятні солі, де R^1 , X , W , Y^1 , Y^2 , Z^1 та Z^4 такі, як визначено у даному описі. Також запропоновані способи, пов'язані з одержанням та застосуванням зазначених сполук, а також фармацевтичні композиції, що містять зазначені сполуки.

Дана заявка на патент заявляє пріоритет згідно з параграфом 119(e) розділу 35 Зведення законів США на основі попередньої заявки на патент США №61/745375, поданої 21 грудня 2012 року, попередньої заявки на патент США №61/788397, поданої 15 березня 2013 року, та попередньої заявки на патент США №61/845803, поданої 12 липня 2013 року. Зміст зазначених вище заявок включено у дану заявку у всій повноті шляхом посилань.

Рівень техніки

Галузь техніки

Запропоновані сполуки, композиції та способи для лікування інфекції, викликані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Зокрема, запропоновані нові поліциклічні карбамоїлпіридонові сполуки та способи їх одержання та застосування як терапевтичних або профілактичних агентів.

Опис рівня техніки

Інфекція, що викликається вірусом імунодефіциту людини, та споріднені захворювання є однією з основних проблем у сфері охорони здоров'я по всьому світу. Вірус імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ-1) кодує три ферменти, які потрібні для реплікації вірусу: зворотну транскриптазу, протеазу та інтегразу. Незважаючи на широке застосування лікарських засобів, спрямовано діючих на зворотну транскриптазу та протеазу, що показало свою ефективність, зокрема при використанні у комбінації, токсичність та розвиток резистентних штамів обмежують можливість їх застосування (Palella, et al. N. Engl. J Med. (1998) 338:853-860; Richman, D. D. Nature (2001) 410:995-1001).

Прегнановий X рецептор (PXR) являє собою ядерний рецептор, який є одним із ключових регуляторів ферментів, залучених у метаболізм та виведення малих молекул з організму. Як відомо, активація PXR підвищує регуляцію або викликає вироблення метаболічних ферментів, таких як цитохром P450 3A4 (CYP3A4), а також ферментів, залучених у транспорт, таких як OATP2, у печінці та кишечнику (Endocrine Reviews (2002) 23(5):687-702). Підвищувальна регуляція зазначених та інших ферментів за рахунок активації PXR під дією якого-небудь одного лікарського засобу може знижувати усмоктуваність та/або дію лікарського засобу, що спільно вводиться, чутливого до цих ферментів. Для мінімізації ризику подібної міжлікарської взаємодії бажано мінімізувати активацію PXR. Крім того, відомо, що PXR активується множиною різних класів молекул (Endocrine Reviews (2002) 23(5):687-702). Таким чином, для лікарських засобів, що вводяться разом з іншими лікарськими засобами, важливо досліджувати та мінімізувати активацію PXR.

Було показано, що транспортери впливають на профілі фармакокінетики, безпеки та ефективності лікарських засобів, а також опосередковують певні межлікарські взаємодії. Див., Giacomini KM, et al. "Membrane transporters in drug development," Nat.Rev Drug Discov. 9: 215-236, 2010; Zhang L, et al. "Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions," Clin. Pharm. Ther. 89(4):481-484 (2011). Один з транспортерів, транспортер органічних катіонів 2 (OCT2; SLC22A2), є членом суперсімейства транспортерів розчинених речовин (SLC) та локалізований, головним чином, у базолатеральній мембрані проксимальних каналців нирок. Вважається, що OCT2 разом із транспортерами множинної резистентності та виведення токсинів (MATE) 1 та 2-K, експресованими у апікальній мембрані, утворюють основний шлях секреції катіонів у нирці, та було показано, що вони забезпечують транспорт ендогенних сполук, включаючи креатинін та ксенобіотики, включаючи метформін. Таким чином, інгібування OCT2 може забезпечувати підвищення рівня креатиніну у сироватці та потенційно здатне підвищувати рівень інших субстратів OCT2. Також важливо досліджувати та знижувати інгібуючу дію лікарських засобів на OCT2.

Задачею антиретровірусної терапії є забезпечення пригнічення вірусу у пацієнта, інфікованого ВІЛ. Згідно з рекомендаціями щодо лікування, запропонованим департаментом охорони здоров'я та соціального забезпечення США, для досягнення пригнічення вірусу потрібно застосування комбінованої терапії, тобто введення декількох лікарських засобів, що належать щонайменше до двох або більше класів лікарських засобів. (Комісія щодо надання рекомендацій з антиретровірусної терапії для дорослих та підлітків. Департамент охорони здоров'я та соціального забезпечення США. Рекомендації доступні за адресою <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Розділ відкрито 14 березня 2013 року). Крім того, прийняття рішень, пов'язаних з лікуванням пацієнтів, інфікованих ВІЛ, ускладнюється, якщо пацієнтові потрібно лікування інших медичних станів (там же, E-12). Так як згідно зі стандартом лікування для пригнічення ВІЛ, а також для лікування інших станів, які можуть бути у пацієнта, потрібне застосування декількох різних лікарських засобів, тоді одним із критеріїв вибору схеми лікування є можливість виникнення міжлікарських взаємодій. Таким

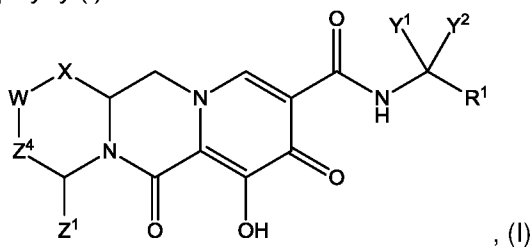
чином, існує необхідність у антиретровірусній терапії зі зниженим потенціалом виникнення міжлікарських взаємодій.

Відповідно, існує необхідність у нових агентах, що інгібують реплікацію ВІЛ та мінімізують активацію PXR при спільному введенні з іншими лікарськими засобами.

5 Короткий опис

Даний винахід належить до нових поліциклічних карбамоїлпіридонових сполук, що мають протівірусну активність, включаючи їх стереоізомери та фармацевтично прийнятні солі, та до застосування зазначених сполук для лікування інфекцій ВІЛ. Сполуки згідно із даним винаходом можна застосовувати для інгібування активності інтегрази ВІЛ та для зниження реплікації ВІЛ.

10 У одному з варіантів реалізації даного винаходу запропоновані сполуки, що мають наступну формулу (I):



або їх стереоізомери або фармацевтично прийнятні солі,

де:

15 X являє собою -O- або -NZ³- або -CHZ³-;

W являє собою -CHZ²-;

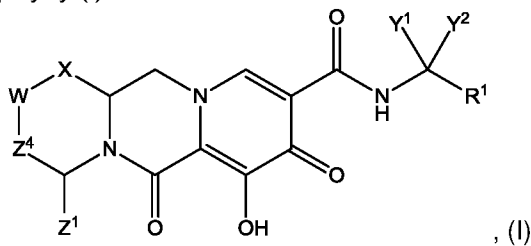
кожен Z¹, Z² та Z³ незалежно являє собою водень або C₁₋₃алкіл, або Z¹ та Z² або Z¹ та Z³, взяті разом, утворюють -L-, причому L являє собою -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂- або -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, при цьому щонайменше одна пара з Z¹ та Z² або Z¹ та Z³, взятих разом, утворює -L-;

20 Z⁴ являє собою зв'язок, -CH₂- або -CH₂CH₂-;

кожен Y¹ та Y² незалежно являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃галогеналкіл;

R¹ являє собою феніл, заміщений одним - трьома атомами галогенів; та

25 У іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновані сполуки, що мають наступну формулу (I):



або їх стереоізомери або фармацевтично прийнятні солі,

де:

30 X являє собою -O- або -NZ³- або -CHZ³-;

W являє собою -O- або -NZ²- або -CHZ²-;

кожен Z¹, Z² та Z³ незалежно являє собою водень або C₁₋₃алкіл, або Z¹ та Z² або Z¹ та Z³, взяті разом, утворюють -L-, причому L являє собою -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂NR^aC(R^a)₂- або -C(R^a)₂NR^aSO₂C(R^a)₂-;

40 Z⁴ являє собою зв'язок або -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂NR^aCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂- або -CH₂SO₂CH₂-;

кожен Y¹ та Y² незалежно являє собою водень, C₁₋₃алкіл або C₁₋₃галогеналкіл, або Y¹ та Y² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці, або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці, причому карбоциклічне або гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше R^a;

45 R¹ являє собою можливо заміщений арил або можливо заміщений гетероарил; та

кожен R^a незалежно являє собою водень, галоген, гідроксил або C₁₋₄алкіл, або дві групи R^a разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють =O, та

щонайменше одна пара з: (i) Z¹ та Z² або Z¹ та Z³, взятих разом, утворює -L-; або (ii) Y¹ та Y² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці, або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці.

У іншому варіанті реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку, яка має формулу (I), або її стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

У винаході також запропоноване застосування фармацевтичної композиції, описаної вище у даній заявці, для лікування ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб застосування сполуки, яка має формулу (I), у терапії. Зокрема, запропонований спосіб лікування проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІД або відстрочки прояву симптомів СНІД або ARC у ссавця (наприклад, у людини), який включає введення ссавцю сполуки, яка має формулу (I), або її стереоізомеру або фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятного носія, розріджувача або допоміжної речовини.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки формули (I), описаної у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі для лікування ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки формули (I), описаної у даній заявці, або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції.

У іншому варіанті реалізації запропонований виріб, що містить ефективну композицію для лікування ВІЛ-інфекції; матеріал для упакування, що містить етикетку, на якій відмічена можливість застосування композиції для лікування інфекції, викликаної ВІЛ. Типові композиції містять сполуку формули (I) у відповідності з даним винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль.

У іншому варіанті реалізації запропонований спосіб інгібування реплікації ВІЛ. Спосіб включає вплив на вірус ефективною кількістю сполуки формули (I) або її солі в умовах, при яких відбувається пригнічення реплікації ВІЛ.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки формули (I) для інгібування активності ферменту інтегрази ВІЛ.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки формули (I) або її солі для інгібування реплікації ВІЛ.

Інші варіанти реалізації, об'єкти, відмітні ознаки та переваги наведені далі у докладному описі варіантів реалізації та частково стануть зрозумілі з опису або можуть бути вивчені при реалізації заявленого винаходу. Зазначені завдання та переваги можна реалізовувати та забезпечувати за допомогою способів та композицій, конкретним чином відзначених у надрукованому описі та формулі винаходу. Необхідно розуміти, що вищевказаний короткий опис, який слід розглядати як стислий та загальний виклад деяких варіантів реалізації, запропонованих у даній заявці, запропонований винятково для зручності та допомоги читачеві та не обмежує яким-небудь чином обсяг або діапазон еквівалентів, який у відповідності з законодавством визначений формулою винаходу.

Докладний опис

Для більш повного розуміння різних варіантів реалізації винаходу далі наведений докладний опис. Проте, фахівці у даній галузі техніки повинні розуміти, що винахід може бути реалізований і без зазначених подробиць. Слід розуміти, що наступний опис деяких варіантів реалізації даного винаходу слід розглядати як приклад заявленого об'єкту винаходу, але не як обмежуючий прикладену формулу винаходу конкретними проілюстрованими варіантами реалізації. Заголовки, використовувані у даному описі, наведені винятково для зручності, та їх не слід розглядати як яким-небудь чином обмежуючі формулу винаходу. Варіанти реалізації, проілюстровані після якого-небудь заголовку, можна поєднувати з варіантами реалізації, проілюстрованими після якого-небудь іншого заголовку.

Визначення

Якщо згідно з контекстом не потрібне інше, у даному описі та формулі винаходу слово "містити" та різні його форми, такі як "містить" та "що містить", слід розглядати у відкритому та не виключному значенні, тобто як "включаючи, але не обмежуючись ними".

Посилання на "один з варіантів реалізації" або "варіант реалізації" у даному описі означає, що конкретна відмітна ознака, структура або характеристика, описана у варіанті реалізації, включена щонайменше у один варіант реалізації даного винаходу. Таким чином, використання

фраз "у одному з варіантів реалізації" або "згідно з варіантами реалізації" у різних місцях даного опису необов'язково належить до одного варіанту реалізації. Крім того, певні відмітні ознаки, структури або характеристики можуть бути об'єднані будь-яким придатним чином у одному або більше варіантах реалізації.

5 Якщо згідно контексту не потрібне інше, вказівка на "сполуку формули (I)" або "сполуки формули (I)" у даному описі належить до всіх варіантів реалізації формули (I), включаючи, наприклад, сполуки формули (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), а також конкретні сполуки, запропоновані у даному описі.

"Аміно" належить до радикалу $-NH_2$.

"Ціано" належить до радикалу $-CN$.

"Гідрокси" або "гідроксил" належить до радикалу $-OH$.

"Іміно" належить до замісника $=NH$.

15 "Нітро" належить до радикалу $-NO_2$.

"Оксо" належить до замісника $=O$.

"Тіоксо" належить до замісника $=S$.

"Алкіл" належить до лінійного або розгалуженого вуглеводневого радикалу, що складається виключно з атомів вуглецю та водню, який є насиченим або ненасиченим (тобто містить один або більше подвійних та/або потрійних зв'язків), що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю (C_1 - C_{12} алкіл), переважно від одного до восьми атомів вуглецю (C_1 - C_8 алкіл) або від одного до шести атомів вуглецю (C_1 - C_6 алкіл), який приєднаний до залишку молекули за допомогою простого зв'язку, наприклад, до метилу, етилу, н-пропілу, 1-метилетилу (ізопропілу), н-бутилу, н-пентилу, 1,1-диметилетилу (трет-бутилу), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу, етенілу, проп-1-енілу, бут-1-енілу, пент-1-енілу, пента-1,4-дієнілу, етинілу, пропінілу, бутинілу, пентинілу, гексинілу тощо. Якщо у даному описі конкретно не зазначено інше, алкільна група може бути необов'язково заміщена.

"Алкілен" або "алкіленовий ланцюг" належить до лінійного або розгалуженого двовалентного вуглеводневого ланцюгу, що зв'язує залишок молекули з радикальною групою, що складається виключно з атомів вуглецю та водню, яка є насиченою або ненасиченою (тобто містить один або більше подвійних та/або потрійних зв'язків), що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю, наприклад, до метилену, етилену, пропілену, н-бутилену, етенілену, пропенілену, н-бутенілену, пропінілену, н-бутинілену та т.д. Алкіленовий ланцюг приєднаний до залишку молекули шляхом простого або подвійного зв'язку та до радикальної групи за допомогою простого або подвійного зв'язку. Місця приєднання алкіленового ланцюгу до залишку молекули та до радикальної групи можуть бути розташовані при одному атомі вуглецю або будь-яких двох атомах вуглецю, що входять у склад ланцюгу. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, алкіленовий ланцюг може бути необов'язково заміщений.

40 "Алкокси" належить до радикалу формули $-OR_A$, де R_A являє собою алкільний радикал, такий як визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, алкоксигрупа може бути необов'язково заміщена.

45 "Алкіламіно" належить до радикалу формули $-NHR_A$ або $-NR_AR_A$, де кожен R_A незалежно являє собою алкільний радикал, такий як визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, алкіламіногрупа може бути необов'язково заміщена.

"Тіоалкіл" належить до радикалу формули $-SR_A$, де R_A являє собою алкільний радикал, такий як визначено вище, що містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, тіоалкільна група може бути необов'язково заміщена.

50 "Арил" належить до радикалу у формі моноциклічної вуглеводневої системи кілець, що містить водень та від 6 до 18 атомів вуглецю. Арильні радикали включають, але не обмежуються ними, арильні радикали, що є похідними бензолу. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, термін "арил" або префікс "ар-" (як у "аралкілі") включає необов'язково заміщені арильні радикали.

55 "Аралкіл" належить до радикалу формули $-R_B-R_C$, де R_B являє собою алкіленовий ланцюг, такий як визначено вище, та R_C являє собою один або більше арильних радикалів, таких як визначено вище, наприклад, до бензилу. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, аралкільна група може бути необов'язково заміщена.

60 "Циклоалкіл" або "карбоциклічне кільце" належить до стабільного неароматичного моноциклічного вуглеводневого радикалу, що складається виключно з атомів вуглецю або водню, що містить від трьох до п'ятнадцяти атомів вуглецю, переважно що містить від трьох до

десяти атомів вуглецю, який є насиченим або ненасиченим та приєднаний до залишку молекули за допомогою простого зв'язку. Моноциклічні радикали включають, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, циклоалкільна група може бути необов'язково заміщена.

5 "Циклоалкілалкіл" належить до радикалу формули $-R_bR_d$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, такий як визначено вище, та R_d являє собою циклоалкільний радикал, такий як визначено вище. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, циклоалкілалкільна група може бути необов'язково заміщена.

"Галоген-" або "галоген" належить до бром, хлору, фтору або йоду.

10 "Галогеналкіл" належить до алкільного радикалу, такого як визначено вище, заміщеного одним або більше галогеновими радикалами, такими як визначено вище, наприклад, до трифторметилу, дифторметилу, трихлорметилу, 2,2,2-трифторетилу, 1,2-дифторетилу, 3-бром-2-фторпропілу, 1,2-дибромметилу тощо. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, галогеналкільна група може бути необов'язково заміщена.

15 "Гетероцикліл" або "гетероциклічне кільце" належить до стабільного радикалу у формі 3-18-членного неароматичного кільця, що містить від двох до дванадцяти атомів вуглецю та від одного до шести гетероатомів, вибраних з групи, що складається з азоту, кисню та сірки. У варіантах реалізації, запропонованих у даному описі, гетероциклільний радикал являє собою моноциклічну систему кільця; та гетероциклільний радикал може бути частково або повністю насиченим. Приклади зазначених гетероциклільних радикалів включають, але не обмежуються ними, діоксоланіл, тієніл, [1,3]дитіаніл, імідазолініл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, піролідиніл, піразолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофурил, тритіаніл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, 1-оксотіоморфолініл та 1,1-діоксотіоморфолініл. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, гетероциклільна група може бути необов'язково заміщена.

"N-гетероцикліл" належить до гетероциклільного радикалу, такого як визначено вище, що містить щонайменше один атом азоту, де гетероциклільний радикал приєднаний до залишку молекули через атом азоту гетероциклільного радикалу. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, N-гетероциклільна група може бути необов'язково заміщена.

"Гетероциклілалкіл" належить до радикалу формули $-R_bR_e$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, такий як визначено вище, та R_e являє собою гетероциклільний радикал, такий як визначено вище, та якщо гетероцикліл являє собою азотвмісний гетероцикліл, тоді гетероцикліл може бути приєднаний до алкільного радикалу через атом азоту. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, гетероциклілалкільна група може бути необов'язково заміщена.

35 "Гетероарил" належить до радикалу у формі 5-14-членної моноциклічної системи кільця, що містить атоми водню, від одного до тринадцяти атомів вуглецю, від одного до шести гетероатомів, вибраних з групи, що складається з азоту, кисню та сірки. Приклади включають, але не обмежуються ними, азепініл, фураніл, фураноніл, ізотіазоліл, імідазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, 2-оксоазепініл, оксазоліл, оксираніл, 1-оксидопіридиніл, 1-оксидопіримідиніл, 1-оксидопіразиніл, 1-оксидопіридазиніл, піразоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, тіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл, триазиніл, тіофеніл та тієніл. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, гетероарильна група може бути необов'язково заміщена.

45 "N-гетероарил" належить до гетероарильного радикалу, такого як визначено вище, що містить щонайменше один атом азоту, де гетероарильний радикал приєднаний до залишку молекули за допомогою атому азоту, що входить у склад гетероарильного радикалу. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, N-гетероарильна група може бути необов'язково заміщена.

50 "Гетероарилалкіл" належить до радикалу формули $-R_bR_f$, де R_b являє собою алкіленовий ланцюг, такий як визначено вище, та R_f являє собою гетероарильний радикал, такий як визначено вище. Якщо у описі конкретно не зазначено інше, гетероарилалкільна група може бути необов'язково заміщена. Термін "заміщений", використовуваний у даному описі, позначає будь-яку з приведених вище груп (тобто алкіл, алкілен, алкокси, алкіламіно, тіоалкіл, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, галогеналкіл, гетероцикліл, N-гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил, N-гетероарил та/або гетероарилалкіл), де щонайменше один атом водню замінений на зв'язок з атомами, відмінними від водню, включаючи, але не обмежуючись ними: атом галогену, такий як F, Cl, Br та I; атом кисню у групах, таких як гідроксильні групи, алкоксигрупи та складноєфірні групи; атом сірки у групах, таких як тіольні групи, тіоалкільні групи, сульфононілні групи, сульфонільні групи та сульфоксидні групи; атом азоту у групах, таких як аміни, амідні, алкіламіни, діалкіламіни, ариламіни, алкілариламіни, діариламіни, N-оксиди, іміди та енаміни; атом кремнію у групах, таких як триалкілсилільні групи,

діалкіларилсилільні групи, алкілдіарилсилільні групи та триарилсилільні групи; та інші гетероатоми, що входять у склад різних груп. "Заміщений" також означає будь-яку з приведених вище груп, у якій один або більше атомів водню замінені на зв'язок більш високого порядку (наприклад, подвійний або потрійний зв'язок) з гетероатомом, таким як кисень у оксо-, карбонільних, карбоксихильних та складноєфірних групах; та азот у групах, таких як іміни, оксими, гідразони та нітрили. Наприклад, "заміщений" включає будь-які з приведених вище груп, у якій один або більше атомів водню замінені на $-NR_G R_H$, $-NR_G C(=O)R_H$, $-NR_G C(=O)NR_G R_H$, $-NR_G C(=O)OR_H$, $-NR_G C(=NR_G)NR_G R_H$, $-NR_G SO_2 R_H$, $-OC(=O)NR_G R_H$, $-OR_G$, $-SR_G$, $-SOR_G$, $-SO_2 R_G$, $-OSO_2 R_G$, $-SO_2 OR_G$, $=NSO_2 R_G$ та $-SO_2 NR_G R_H$. "Заміщений" також означає будь-яку з приведених вище груп, у якій один або більше атомів водню замінені на $-C(=O)R_G$, $-C(=O)OR_G$, $-C(=O)NR_G R_H$, $-CH_2 SO_2 R_G$, $-CH_2 SO_2 NR_G R_H$. У приведених вище групах R_G та R_H є однаковими або різними та незалежно являють собою водень, алкіл, алкокси, алкіламіно, тіоалкіл, арил, аралкіл, циклоалкіл, циклоалкілалкіл, галогеналкіл, гетероцикліл, N-гетероцикліл, гетероциклілалкіл, гетероарил, N-гетероарил та/або гетероарилалкіл. Крім того, "заміщений" означає будь-яку з приведених вище груп, у яких один або більше атомів водню замінені на зв'язок з аміно, ціано, гідроксиллом, іміно, нітро, оксо, тіоксо, галогенному, алкілом, алкокси, алкіламіно, тіоалкілом, арилом, аралкілом, циклоалкілом, циклоалкілалкілом, галогеналкілом, гетероциклілом, N-гетероциклілом, гетероциклілалкілом, гетероариллом, N-гетероариллом та/або гетероарилалкільною групою. Крім того, кожен із зазначених вище замісників також може бути не обов'язково заміщений одним або більше зазначеними вище замісниками.

Термін "захисна група", використовуваний у даному описі, належить до лабільного хімічного фрагменту, відомого у даній галузі техніки, використовуваного для захисту реакційноздатних груп, включаючи без обмежень гідроксильні та аміногрупи, від проходження небажаних взаємодій під час способу синтезу. Гідроксильні та аміногрупи, захищені захисною групою, називають у даному описі "захищеними гідроксильними групами" та "захищеними аміногрупами", відповідно. Захисні групи, як правило, використовують для селективного та/або ортогонального захисту ділянок при проведенні взаємодій по інших реакційноздатних ділянках, які потім можна видаляти для одержання вихідної незахищеної групи або для проведення додаткових взаємодій. Захисні групи, відомі у даній галузі техніки, у загальному випадку описані у Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). У загальному випадку групи захищають або забезпечують у вигляді попередника, який інертний відносно взаємодій, які приводять до модифікації інших ділянок вихідної молекули, та який перетворюють у кінцеву групу у придатний час. Типові захисні групи або групи-попередники додатково обговорюють у Agrawal, et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1-72. Приклади "гідроксилзахисних груп" включають, але не обмежуються ними, трет-бутил, трет-бутоксиметил, метоксиметил, тетрагідропіраніл, 1-етоксіетил, 1-(2-хлоретокси)етил, 2-триметилсилілетил, п-хлорфеніл, 2,4-динітрофеніл, бензил, 2,6-дихлорбензил, дифенілметил, п-нітробензил, трифенілметил, триметилсиліл, триетилсиліл, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл (TB DPS), трифенілсиліл, бензоїлформіат, ацетат, хлорацетат, трихлорацетат, трифторацетат, півалоат, бензоат, п-фенілбензоат, 9-флуоренілметилкарбонат, мезилат та тозилат. Приклади "амінозахисних груп" включають, але не обмежуються ними, карбаматзахисні групи, такі як 2-триметилсилілетоксикарбоніл (Teos), 1-метил-1-(4-біфеніл)етоксикарбоніл (Wpsc), трет-бутоксикарбоніл (BOC), алілоксикарбоніл (Alloc), 9-флуоренілметоксикарбоніл (Fmoc) та бензілоксикарбоніл (Cbz); амідзахисні групи, такі як форміл, ацетил, тригалогенацетил, бензоїл та нітрофенілацетил; сульфонамідзахисні групи, такі як 2-нітробензолсульфоніл; та імін- та циклічний імідзахисні групи, такі як фталімідо та дитіасукциноіл.

Також мається на увазі, що винахід, запропонований у даному описі, охоплює всі фармацевтично прийнятні сполуки формули (I), мічені ізотопами, де один або більше атомів замінені на атом, що має відмінну атомну масу або масове число. Приклади ізоотопів, які можна вводити у запропоновані сполуки, включають ізотопи атомів водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору та йоду, такі як 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I та ^{125}I , відповідно. Зазначені мічені сполуки можуть бути придатні для визначення або вимірювання ефективності сполук за допомогою визначення характеристик, наприклад, місця та способу дії або афінності зв'язування з фармакологічно важливим місцем дії. Певні ізоотопно-мічені сполуки формули (I), наприклад, що містять радіоактивний ізоотоп, придатні для досліджень розподілу лікарського засобу та/або субстрату у тканині. Радіоактивні ізоотопи, такі як тритій, тобто 3H , та вуглець-14, тобто ^{14}C , особливо придатні для цієї задачі з урахуванням простоти введення та можливості швидкого детектування.

Заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може забезпечувати певні терапевтичні переваги, обумовлені більш високою метаболічною стабільністю. Наприклад, може бути збільшений період напіввиведення *in vivo* або знижене необхідне дозування. Таким чином, у деяких випадках більш важкі ізотопи можуть бути кращими.

5 Заміщення ізотопами, що випромінюють позитрони, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}P та ^{13}N , може бути придатним для досліджень позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) при визначенні ступеня зайнятості рецептору субстратом. Ізотопно-мічені сполуки формули (I) у загальному випадку можна одержувати за допомогою традиційних способів, відомих фахівцям у даній галузі техніки, або за допомогою способів, аналогічних тим, що описані у прикладах, наведених далі, з використанням відповідного ізотопно-міченого реагенту замість неміченого реагенту, використовованого раніше.

10 Також мається на увазі, що винахід, описаний у даній заявці, охоплює продукти метаболізму *in vivo* запропонованих сполук. Зазначені продукти можуть бути отримані, наприклад, у результаті окиснення, відновлення, гідролізу, амідуювання, етерифікації та т.д., сполуки, що вводяться, головним чином, під дією ферментних процесів. Відповідно, винахід включає сполуки, отримані за допомогою способу, що включає введення сполуки у відповідності з даним винаходом ссавцю протягом періоду часу, достатнього для одержання продукту метаболізму. Зазначені продукти, як правило, виявляють шляхом введення міченої сполуки у відповідності з даним винаходом у дозі, що піддається виявленню, тварині, такій як щур, миша, морська свинка, мавпа або людина, забезпечення часу, достатнього для протікання метаболізму, та виділення продуктів конверсії із сечі, крові або інших біологічних зразків.

15 Мається на увазі, що "стабільна сполука" та "стабільна структура" позначає сполуку, яке є досить міцною, щоб витримувати виділення з реакційної суміші до досягнення бажаного ступеня чистоти, та введення до складу ефективного терапевтичного агента.

20 "Ссавець" включає людину та приручених тварин, таких як лабораторні тварини та свійські тварини (наприклад, кішки, собаки, свині, корови, вівці, кози, коні, кролики), та неприручених тварин, таких як дикі тварини.

25 "Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що описане далі явище або умова може відбуватися або не відбуватися, та опис включає випадки, при яких зазначене явище або умова відбувається, та випадки, при яких вона не відбувається. Наприклад, "необов'язково заміщений арил" означає, що арильний радикал може бути заміщеним або незаміщеним, та опис включає заміщені арильні радикали та арильні радикали, що не містять замісників.

30 "Фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжна речовина" включає без обмежень будь-які добавки, носії, допоміжні речовини, гліданти, підсолоджувачі, розріджувачі, консерванти, барвники/забарвлюючі речовини, підсилювачі смаку, поверхнево-активні речовини, зволожувачі, диспергуючі агенти, суспендуючі агенти, стабілізатори, ізотонічні агенти, розчинники або емульгатори, схвалені Управлінням Сполучених Штатів щодо контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів для застосування у людини або приручених тварин.

35 "Фармацевтично прийнятна сіль" належить до солі сполуки, яка є фармацевтично прийнятною та має (або може бути перетворена у форму, яка має) цільову фармакологічну активність вихідної сполуки. Приклади "фармацевтично прийнятних солей" сполук, запропонованих у даному описі, включають солі, отримані з відповідної основи, такої як лужний метал (наприклад, натрій), лужноземельний метал (наприклад, магній), амоній та NX_4^+ (де X являє собою C_1 -Салклкіл). Фармацевтично прийнятні солі атому азоту або аміногрупи включають, наприклад, солі органічних карбонових кислот, таких як оцтова, бензойна, камфорсульфо кислота, лимонна, глюкогоптонова, глюконова, молочна, фумарова, винна, малеїнова, маленова, яблучна, мигдальна, ізетіонова, лактобіонова, бурштинова, 2-нафталінсульфо кислота, олеїнова, пальмітинова, пропанова, стеаринова та триметилоцтова кислота; органічних сульфокислот, таких як метансульфо кислота, етансульфо кислота, бензолсульфо кислота та п-толуолсульфо кислота; та неорганічних кислот, таких як хлороводнева, бромоводнева, сірчана, азотна, фосфорна та сульфамінова кислоти. Фармацевтично прийнятні солі гідроксигрупи сполуки включають аніон зазначеної сполуки у комбінації з придатним катіоном, таким як Na^+ та NX_4^+ (де X незалежно обраний з H або C_1 -Салклкільної групи). Фармацевтично прийнятні солі також включають солі, отримані шляхом заміни кислого протона, що присутній у вихідній сполуці, на іон металу, наприклад, іон лужного металу, іон лужноземельного металу або іон алюмінію; або координації з органічною основою, такою як діетаноламін, триетаноламін, N-метилглюкамін та т.д. Також у зазначене визначення включені солі амонію та заміщеного або четвертинного амонію. Типові необмежуючі переліки фармацевтично прийнятних солей можна знайти у S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), та Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition,

Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), p. 732, таблиця 38-5, зміст кожної з яких включено у дану заявку за допомогою посилання.

Для терапевтичного застосування солі активних інгредієнтів сполук, запропонованих у даному описі, як правило, повинні бути фармацевтично прийнятними, тобто вони повинні являти собою солі, отримані з фізіологічно прийнятною кислоти або основи. Проте, солі кислот або основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, при одержанні або очищенні сполуки формули (I) або іншої сполуки у відповідності з даним винаходом. Усі солі, отримані з фізіологічно прийнятною кислоти або основи або отримані з іншої кислоти або основи, включені у обсяг даного винаходу.

Солі металів, як правило, отримують шляхом взаємодії гідроксиду металу зі сполукою у відповідності з даним винаходом. Прикладами солей металів, які отримують за допомогою зазначеного способу, є солі, що містять Li^+ , Na^+ та K^+ . Менш розчинну сіль металу можна осаджувати з розчину більш розчинної солі шляхом додавання придатного сполуки металу.

Крім того, солі можна одержувати шляхом додавання певних органічних та неорганічних кислот, наприклад, HCl , HBr , H_2SO_4 , H_3PO_4 , або органічних сульфокислот до основних центрів, як правило, до амінів. Нарешті, слід розуміти, що композиції, описані у даній заявці, містять сполуки, запропоновані у даному описі, у неіонізованій формі, а також у формі цвітер-іону, та комбінації зі стехіометричними кількостями води у вигляді гідратів.

Часто при кристалізації отримують сольват сполуки у відповідності з даним винаходом. Згідно із даним описом термін "сольват" належить до агрегату, що містить одну або більше молекул сполуки у відповідності з даним винаходом та одну або більше молекул розчиннику. Розчинник може являти собою воду, та у цьому випадку сольват може являти собою гідрат. Альтернативно розчинник може являти собою органічний розчинник. Таким чином, сполуки у відповідності з даним винаходом можуть існувати у вигляді гідрату, включаючи моногідрат, дигідрат, гемігідрат, сесквігідрат, тригідрат, тетрагідрат та т.д., а також відповідних сольватованих форм. Сполука у відповідності з даним винаходом може являти собою справжній сольват, при цьому у інших випадках сполука у відповідності з даним винаходом може містити виключно занесену воду або суміш соди та деякої кількості занесеного розчиннику.

"Фармацевтична композиція" належить до складу, що містить сполуку у відповідності з даним винаходом та середовище, загальноприйняте у даній галузі техніки для доставки біологічно активної сполуки ссавцю, наприклад, людині. Зазначене середовище включає всі фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі або допоміжні речовини.

"Ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" належить до кількості сполуки у відповідності з даним винаходом, яка при введенні пацієнтові, що цього потребує, є достатньою для ефективного лікування хворобливих станів, станів або порушень, при яких можна застосовувати сполуки. Зазначена кількість повинна бути достатньою для прояву біологічного або медичної відповіді у системі тканин або у пацієнта, якого мається на увазі дослідником або лікарем. Кількість сполуки у відповідності з даним винаходом, що відповідає терапевтично ефективній кількості, може бути різною залежно від таких факторів, як сполука та її біологічна активність, композиція, використовувана для введення, час введення, спосіб введення, швидкість виведення сполуки, тривалість лікування, тип хворобливого стану або порушення, що піддають лікуванню, та його важкість, лікарські засоби, використовувані у комбінації або одночасно зі сполуками у відповідності з даним винаходом, та вік, маса тіла, загальний стан здоров'я, стать та раціон пацієнта. Фахівці у даній галузі техніки можуть визначати зазначену терапевтично ефективну кількість за допомогою традиційних способів на підставі власних знань, рівня техніки та даного опису.

Мається на увазі, що термін "лікування", використовуваний у даному описі, позначає введення сполуки або композиції у відповідності з даним винаходом для полегшення або усунення симптомів ВІЛ-інфекції та/або зниження вірусного навантаження у пацієнта. Термін "лікування" також охоплює введення сполуки або композиції у відповідності з даним винаходом після впливу вірусу на індивідуума, але перед появою симптомів захворювання та/або перед виявленням вірусу у крові для запобігання появи симптомів захворювання та/або для запобігання досягнення у крові рівня вірусу, що піддається виявленню, а також введення сполуки або композиції у відповідності з даним винаходом для запобігання пренатальної передачі ВІЛ від матері дитині шляхом введення матері, поки вона носить плід, та дитині протягом перших днів життя.

Мається на увазі, що термін "противірусний агент", використовуваний у даному описі, позначає агент (сполуку або біологічний агент), який є ефективним відносно пригнічення утворення та/або реплікації вірусу у людини, включаючи, але не обмежуючись ними, агенти,

порушуючі механізми, необхідні для утворення та/або реплікації вірусу у людини, у хазяїна або вірусу.

Мається на увазі, що термін "інгібітор реплікації ВІЛ", використовуваний у даному описі, позначає агент, здатний знижувати або усувати можливість реплікації ВІЛ у клітині-хазяїні *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*.

Сполуки у відповідності з даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі можуть містити один або більше асиметричних центрів, що, тим самим, уможлиблює утворення енантіомерів, діастереомерів та інших стереоізомерних форм, які можуть бути визначені з погляду абсолютної стереохімії як (R)- або (S)- або (D)- або (L)- у випадку амінокислот. Мається на увазі, що у даний винахід включені усі зазначені можливі ізомери, а також їх рацемічні та оптично чисті форми. Оптично активні (+) та (-), (R)- та (S)- або (D)- та (L)-ізомери можна одержувати з використанням хіральных синтонів або хіральных реагентів або розділяти за допомогою традиційних способів, наприклад, шляхом хроматографії та фракційної кристалізації. Традиційні способи одержання/виділення окремих енантіомерів включають хіральный синтез із придатного оптично чистого попереднику або розділення рацемату (або рацемату солі або похідної), наприклад, шляхом хіральної високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ). Якщо сполуки, описані у даній заявці, містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, та якщо конкретно не зазначено інше, мається на увазі, що сполуки включають E- та Z-геометричні ізомери. Крім того, мається на увазі, що включені та всі таутомерні форми.

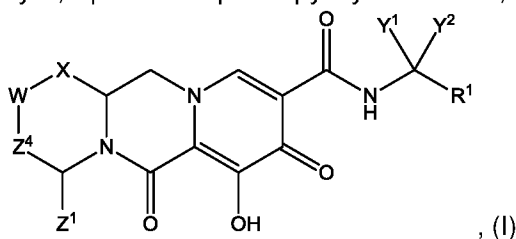
"Сtereoізомери" відносяться до сполук, що складаються із однакових атомів, зв'язаних за допомогою однакових зв'язків, але, що мають різні тривимірні структури, які не є взаємозамінними. Даний винахід охоплює різні стереоізомери та їх суміші та включає "енантіомери", які відносяться до двох стереоізомерів, молекули яких є несумісними дзеркальними відбиттями одна іншої.

"Таутомер" належить до молекули, отриманої шляхом переносу протону на інший атом тієї ж молекули. Даний винахід включає таутомери будь-яких зазначених сполук.

"Проліки" належить до сполуки, яка модифікована хімічно для ефективного вивільнення вихідного лікарського засобу після подолання біологічних бар'єрів при пероральній доставці. У певних варіантах реалізації даний винахід включає проліки сполук формули (I).

Сполуки

Як відмічалось вище, у одному з варіантів реалізації даного винаходу запропоновані сполуки, що мають протівірусну активність, що мають наступну формулу (I):



або їх стереоізомери або фармацевтично прийнятні солі,

де:

X являє собою -O- або -NZ³- або -CHZ³-;

W являє собою -CHZ²-;

кожен Z¹, Z² та Z³ незалежно являє собою водень або C₁-залкіл, або Z¹ та Z² або Z¹ та Z³, взяті разом, утворюють -L-, причому L являє собою -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂- або -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, при цьому щонайменше одна пара з Z¹ та Z² або Z¹ та Z³, взятих разом, утворює -L-;

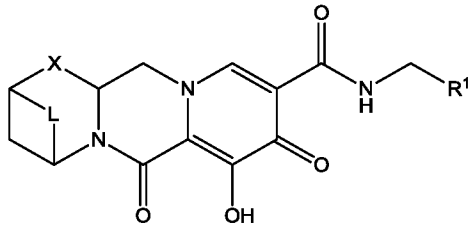
Z⁴ являє собою зв'язок, -CH₂- або -CH₂CH₂-;

кожен Y¹ та Y² незалежно являє собою водень, C₁-залкіл або C₁-галогеналкіл;

R¹ являє собою феніл, заміщений одним - трьома атомами галогенів; та

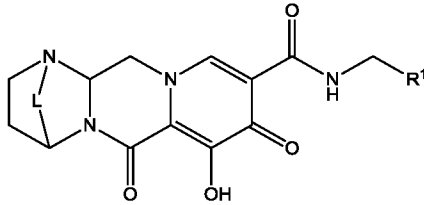
кожен R^a незалежно являє собою водень, галоген, гідроксил або C₁₋₄залкіл.

У іншому варіанті реалізації запропоновані сполуки, що мають наступну формулу (II-A):



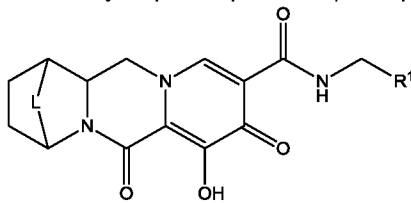
, (II-A)

У іншому варіанті реалізації запропоновані сполуки, що мають наступну формулу (II-B):



, (II-B)

У іншому варіанті реалізації запропоновані сполуки, що мають наступну формулу (II-C):



, (II-C)

5

У іншому варіанті реалізації L являє собою $-C(R^a)_2-$. У додатковому варіанті реалізації L являє собою $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$. У додатковому варіанті реалізації L являє собою $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$. У додатковому варіанті реалізації кожен R^a являє собою водень. У додатковому варіанті реалізації один R^a являє собою метил, а кожен з решти R^a являє собою водень. У додатковому варіанті реалізації один R^a являє собою галоген, а кожен з решти R^a являє собою водень. У додатковому варіанті реалізації два R^a являють собою галоген, а кожен з решти R^a являє собою водень. У додатковому варіанті реалізації один R^a являє собою галоген, а кожен з решти R^a являє собою водень.

10

У іншому варіанті реалізації X являє собою -O-. У іншому варіанті реалізації X являє собою -NZ³-. У іншому варіанті реалізації X являє собою -NH-. У іншому варіанті реалізації X являє собою -CHZ³-, а Z¹ та Z³, взяті разом, утворюють -L-. У додатковому варіанті реалізації Z² являє собою водень. У іншому варіанті реалізації X являє собою -CH₂-.

15

У іншому варіанті реалізації Z⁴ являє собою зв'язок або -CH₂-. У іншому варіанті реалізації Z⁴ являє собою -CH₂-. У іншому варіанті реалізації Z⁴ являє собою зв'язок.

20

У іншому варіанті реалізації кожен Y¹ та Y² незалежно являє собою водень, метил або трифторметил.

У іншому варіанті реалізації R¹ заміщений одним атомом галогену. У додатковому варіанті реалізації R¹ являє собою 4-фторфеніл або 2-фторфеніл.

25

У іншому варіанті реалізації R¹ заміщений двома атомами галогенів. У додатковому варіанті реалізації R¹ являє собою 2,4-дифторфеніл, 2,3-дифторфеніл, 2,6-дифторфеніл, 3-фтор-4-хлорфеніл, 3,4-дифторфеніл, 2-фтор-4-хлорфеніл або 3,5-дифторфеніл. У додатковому варіанті реалізації R¹ являє собою 2,4-дифторфеніл.

30

У іншому варіанті реалізації R¹ заміщений трьома атомами галогенів. У додатковому варіанті реалізації R¹ являє собою 2,4,6-трифторфеніл або 2,3,4-трифторфеніл. У додатковому варіанті реалізації R¹ являє собою 2,4,6-трифторфеніл.

У одному з варіантів реалізації запропонована фармацевтична композиція, що містить сполуку будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B) або (II-C), відмічених вище, або її стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

35

Запропонований інший варіант реалізації, який включає спосіб лікування ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції, шляхом введення людині терапевтично ефективної кількості сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B) або (II-C), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її. Запропонований інший варіант, який включає спосіб лікування або попередження ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції, шляхом введення людині терапевтично ефективної кількості

40

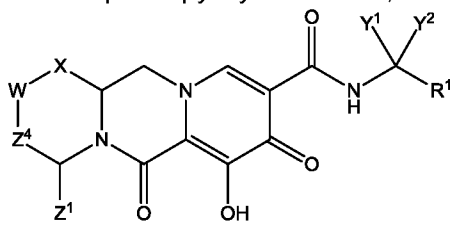
сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B) або (II-C), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B) або (II-C), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, для лікування ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції. У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B) або (II-C), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, для лікування або попередження ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B) або (II-C), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, у медичній терапії.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B) або (II-C), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, для терапевтичного лікування ВІЛ-інфекції. У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B) або (II-C), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, для профілактичного або терапевтичного лікування ВІЛ-інфекції.

Як відмічалось вище, у іншому варіанті реалізації даного винаходу запропоновані сполуки, що мають протівірусну активність, які мають наступну формулу (I):



або їх стереоізмери або фармацевтично прийнятні солі,
де:

X являє собою -O- або -NZ³- або -CHZ³-;

W являє собою -O- або -NZ²- або -CHZ²-;

кожен Z¹, Z² та Z³ незалежно являє собою водень, C₁-залкіл або C₁₋₃галогеналкіл, або Z¹ та Z² або Z¹ та Z³, взяті разом, утворюють -L-, причому L являє собою -C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂OC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂OC(R^a)₂-, -C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂NR^aC(R^a)₂-, -C(R^a)₂SC(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂SC(R^a)₂-, -C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂S(O)C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂C(R^a)₂SO₂C(R^a)₂-, -C(R^a)₂SO₂NR^aC(R^a)₂- або -C(R^a)₂NR^aSO₂C(R^a)₂-;

Z⁴ являє собою зв'язок або -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂NR^aCH₂-, -CH₂SCH₂-, -CH₂S(O)CH₂- або -CH₂SO₂CH₂-;

кожен Y¹ та Y² незалежно являє собою водень або C₁-залкіл, або Y¹ та Y² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці, або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці, де карбоциклічне або гетероциклічне кільце необов'язково заміщене одним або більше R^a;

R¹ являє собою можливо заміщений арил або можливо заміщений гетероарил; та

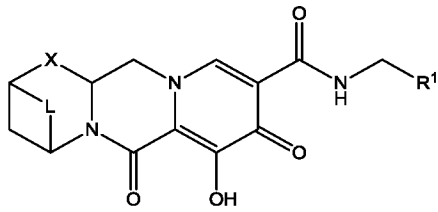
кожен R^a незалежно являє собою водень, галоген, гідроксил або C₁₋₄алкіл, або дві групи R^a разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють =O, та

при цьому щонайменше одна пара з: (i) Z¹ та Z² або Z¹ та Z³, взятих разом, утворює -L-; або (ii) Y¹ та Y² разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці, або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці.

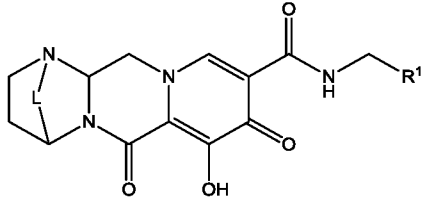
У іншому варіанті реалізації W являє собою -CHZ²-.

У іншому варіанті реалізації Z¹ та Z² або Z¹ та Z³, взяті разом, утворюють -L-.

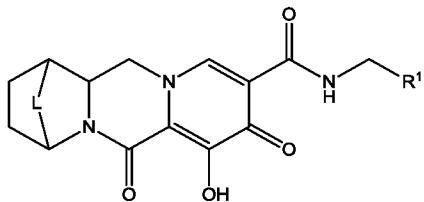
У іншому варіанті реалізації запропоновані сполуки, які мають одну з наступних формул (II-A), (II-B) або (II-C):



; (II-A)



або (II-B)

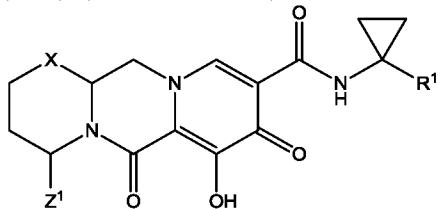


, (II-C)

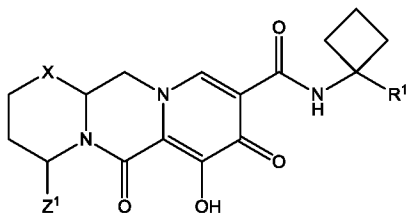
де L являє собою $-C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_{2-}$, $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_{2-}$ або $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_{2-}$.

У іншому варіанті реалізації Y^1 та Y^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці, або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці.

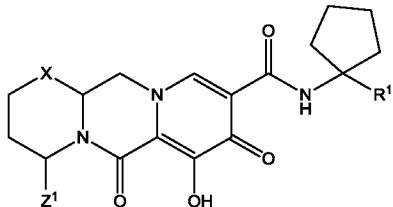
У іншому варіанті реалізації запропоновані сполуки, які мають одну з наступних формул (III-A), (III-B), (III-C) або (III-D):



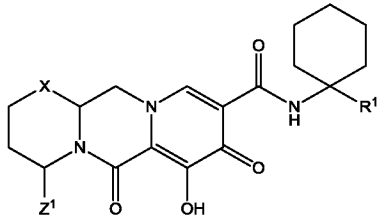
; (III-A)



; (III-B)



або (III-C)

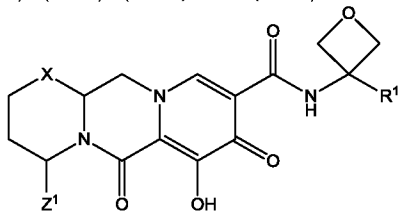


, (III-D)

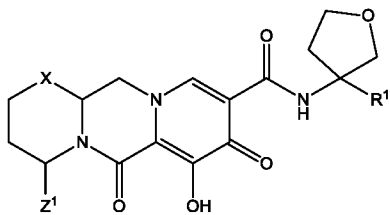
де кожен Z^1 та Z^3 незалежно являє собою водень або C_{1-3} алкіл.

У іншому варіанті реалізації запропоновані сполуки, які мають будь-яку з наступних формул (III-E), (III-F), (III-G) або (III-H):

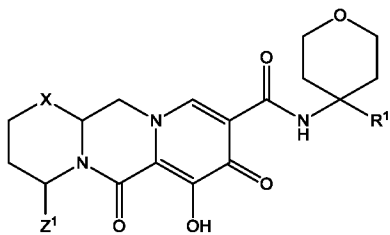
5



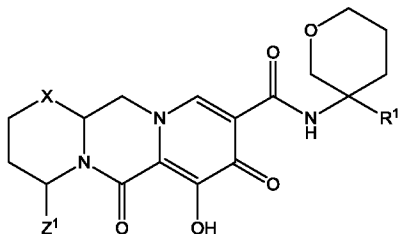
; (III-E)



; (III-F)



або (III-G)



, (III-H)

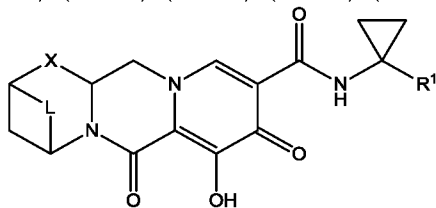
де кожен Z^1 та Z^3 незалежно являє собою водень або C_{1-3} алкіл.

10

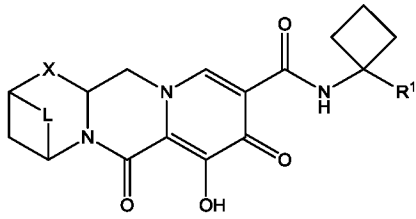
У іншому варіанті реалізації обидві пари (i) Z^1 та Z^2 або Z^1 та Z^3 , взяті разом, утворюють -L-, та (ii) Y^1 та Y^2 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють карбоциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці, або гетероциклічне кільце, що містить від 3 до 6 атомів у кільці.

15

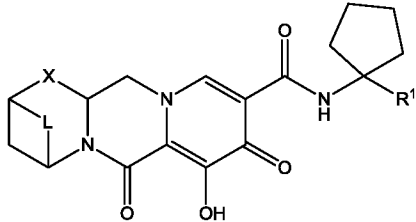
У іншому варіанті реалізації запропоновані сполуки, які мають будь-яку з наступних формул (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG) або (IV-AH):



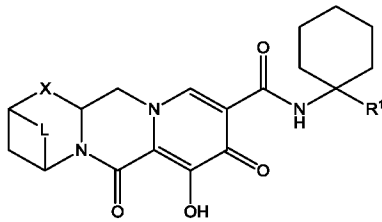
; (IV-AA)



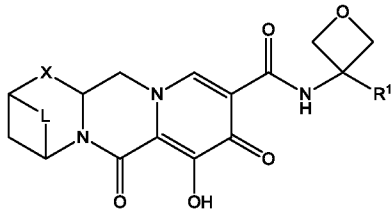
; (IV-AB)



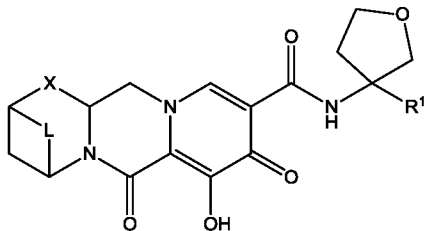
; (IV-AC)



; (IV-AD)

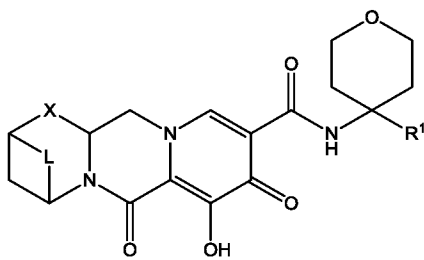


; (IV-AE)

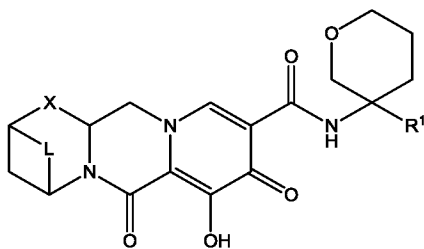


; (IV-AF)

5



або (IV-AG)



, (IV-AH)

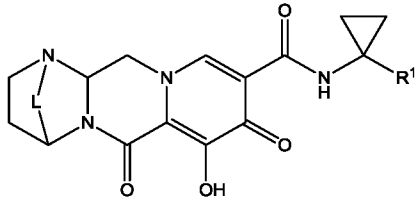
де L являє собою $-C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2OC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2OC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2NR^aC(R^a)_2-$, -

10

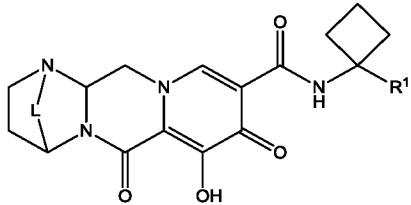
$C(R^a)_2SC(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SC(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2S(O)C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2C(R^a)_2SO_2C(R^a)_2-$, $-C(R^a)_2SO_2NR^aC(R^a)_2-$ або $-C(R^a)_2NR^aSO_2C(R^a)_2-$.

У іншому варіанті реалізації запропоновані сполуки, які мають будь-яку з наступних формул (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) або (IV-BH):

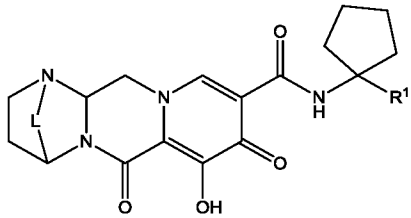
5



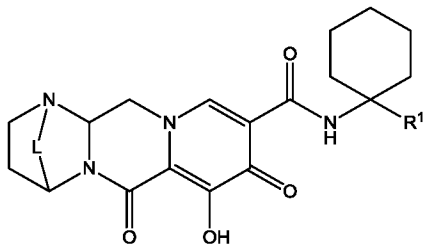
; (IV-BA)



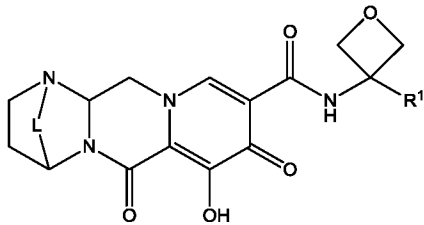
; (IV-BB)



; (IV-BC)

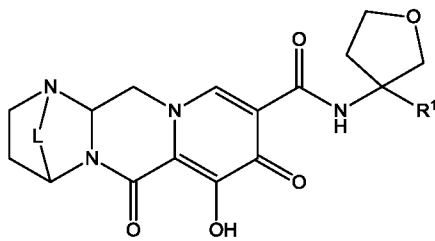


; (IV-BD)

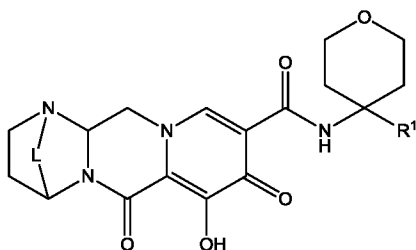


; (IV-BE)

10



; (IV-BF)



або (IV-BG)

Запропонований інший варіант реалізації, який включає спосіб лікування ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції, шляхом введення людині терапевтично ефективної кількості сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її. Запропонований інший варіант реалізації, який включає спосіб лікування або попередження ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції, шляхом введення людині терапевтично ефективної кількості сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її.

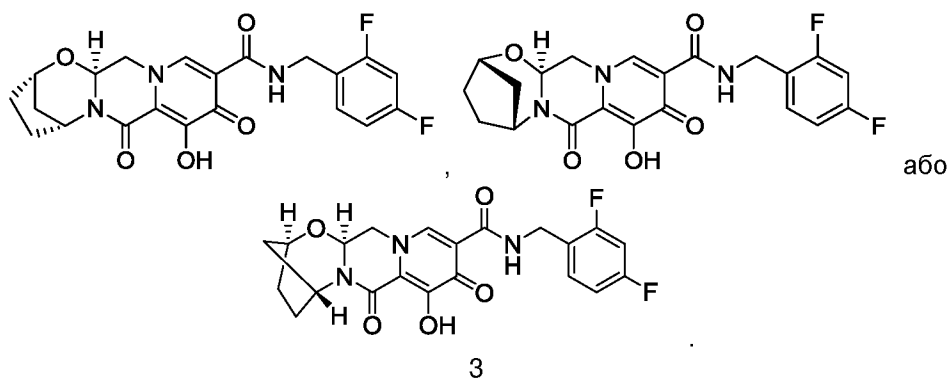
У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, для лікування ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції. У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, для лікування або попередження ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, у медичній терапії.

У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, для терапевтичного лікування ВІЛ-інфекції. У іншому варіанті реалізації запропоноване застосування сполуки будь-якої з формул (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), відмічених вище, або фармацевтичної композиції, що містить її, для профілактичного або терапевтичного лікування ВІЛ-інфекції.

Слід розуміти, що будь-які варіанти реалізації сполук формули (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), приведених вище, та будь-які конкретні замісники, приведені у даному описі для груп R^1 , R^a , X , W , Y^1 , Y^2 , L , Z^1 , Z^2 , Z^3 або Z^4 у сполуках формули (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), приведених вище, можна незалежно об'єднати з іншими варіантами реалізації та/або замісниками сполук формули (I), (II-A), (II-B), (II-C), (III-A), (III-B), (III-C), (III-D), (III-E), (III-F), (III-G), (III-H), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH) для утворення варіантів реалізації винаходу, конкретно не приведених вище. Крім того, слід розуміти, що у випадку, якщо у конкретному варіанті реалізації та/або пункті формули винаходу приведений список замісників для будь-якого конкретного R^1 , R^a , X , W , Y^1 , Y^2 , L , Z^1 , Z^2 , Z^3 або Z^4 , тоді кожен окремих замісник може бути видалений з конкретного варіанту реалізації та/або пункту формули винаходу, та решту списку замісників слід розглядати, як такий, що не виходить за межі обсягу винаходу.

Спеціалістам у даній галузі техніки повинно бути зрозуміло, що сполуки формули (I), (II-A), (II-B), (II-C), (IV-AA), (IV-AB), (IV-AC), (IV-AD), (IV-AE), (IV-AF), (IV-AG), (IV-AH), (IV-BA), (IV-BB), (IV-BC), (IV-BD), (IV-BE), (IV-BF), (IV-BG) та (IV-BH), де Z^1 та Z^2 або Z^1 та Z^3 , взяті разом, утворюють -L-, можуть бути показані різним чином. Наприклад, сполука 3 згідно з прикладом 3 може бути показано як:



Фармацевтичні композиції

5 Що стосується введення, у деяких варіантах реалізації сполуки, описані у даній заявці, вводять як вихідні хімічні речовини або включають до складу фармацевтичних композицій. Фармацевтичні композиції, запропоновані у даному описі, включають сполуку формули (I) та один або більше з: фармацевтично прийнятного носія, розріджувача або допоміжної речовини. Сполука формули (I) є присутньою у композиції у кількості, яка є ефективною для лікування

10 конкретного захворювання або стану. Спеціалісти у даній галузі техніки можуть визначати активність сполук формули (I), наприклад, згідно з описом, наведеним далі у прикладах. Спеціалісти у даній галузі техніки можуть легко визначати відповідні концентрації та дозування. У певних варіантах реалізації сполука формули (I) є присутньою у фармацевтичній композиції у кількості від приблизно 25 мг до приблизно 500 мг. У певних варіантах реалізації сполука

15 формули (I) є присутньою у фармацевтичній композиції у кількості від приблизно 100 мг до приблизно 300 мг. У певних варіантах реалізації сполука формули (I) є присутньою у фармацевтичній композиції у кількості приблизно 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг, 300 мг, 400 мг або приблизно 500 мг.

Введення сполук у відповідності з даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей у вихідному вигляді або у складі відповідної фармацевтичної композиції проводять за допомогою будь-якого із загальноприйнятих способів введення агентів, що мають схожу галузь застосування. Фармацевтичні композиції у відповідності з даним винаходом отримують шляхом об'єднання сполуки у відповідності з даним винаходом з відповідним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або допоміжною речовиною, а у конкретних варіантах реалізації препарати отримують у вигляді твердих, напівтвердих, рідких або газоподібних форм, таких як таблетки, капсули, порошки, гранули, мазі, розчини, супозиторії, ін'єкції, інгальовані

20 препарати, гелі, мікросфери та аерозолі. Типові способи введення зазначених фармацевтичних композицій включають без обмежень пероральний, місцевий, кризьшкірний, інгаляцій, парентеральний, під'язичний, трансбукальний, ректальний, вагінальний та інтраназальний. Фармацевтичні композиції у відповідності з даним винаходом отримують таким чином, щоб забезпечувати біодоступність активних інгредієнтів, що містяться у зазначених композиціях, після введення композиції пацієнтові. Композиції, які вводять суб'єкту або пацієнтові, мають форму однієї або більше дозованих одиниць, де, наприклад, таблетка може містити одноразове дозування, а контейнер сполуки у відповідності з даним винаходом у вигляді аерозолію може

25 містити сукупність дозованих одиниць. Фактичні способи одержання зазначених лікарських форм відомі або зрозумілі спеціалістам у даній галузі техніки; див., наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Композиція, що вводиться, у будь-якому разі містить терапевтично ефективну кількість сполуки у відповідності з даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі, що придатні для лікування зазначеного захворювання або стану у відповідності з принципами, описаними у даній заявці.

Фармацевтичні композиції, запропоновані у даному описі, отримують за допомогою методик, добре відомих у галузі фармацевтики. Наприклад, у певних варіантах реалізації фармацевтичну композицію, призначену для введення шляхом ін'єкції, отримують шляхом об'єднання сполуки у відповідності з даним винаходом зі стерильною дистильованою водою для одержання у такий спосіб розчину. У деяких варіантах реалізації для прискорення утворення гомогенного розчину або суспензії додають поверхнево-активну речовину. Поверхнево-активні речовини являють собою сполуки, які вступають у нековалентну взаємодію зі сполукою у відповідності з даним винаходом та тим самим прискорюють розчинення або однорідне суспендування сполуки у водній системі доставки.

30

35

40

45

50

Сполуки у відповідності з даним винаходом або їх фармацевтично прийнятні солі вводять у терапевтично ефективній кількості, яка може бути різною залежно від ряду факторів, включаючи активність конкретного застосовуваного сполуки; метаболічну стабільність та тривалість дії сполуки; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать та раціон пацієнта; спосіб та час введення; швидкість виведення; комбінацію лікарських засобів; важкість конкретного розладу або стану; та суб'єкта, що піддається терапії.

Комбінована терапія

У одному з варіантів реалізації запропонований спосіб лікування або попередження ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення інфекції, який включає введення людині терапевтично ефективної кількості сполуки, запропонованої у даному описі, або її фармацевтично прийнятної солі у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше додаткових терапевтичних агентів.

У одному з варіантів реалізації запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами та фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем або допоміжною речовиною.

У одному з варіантів реалізації запропоновані комбіновані фармацевтичні агенти, що містять сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами.

У приведених вище варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент може являти собою агент проти ВІЛ. Наприклад, у деяких варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент вибраний із групи, що складається з інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ (алостеричних інгібіторів), інгібіторів входу (наприклад, інгібіторів CCR5, інгібіторів gp41 (тобто інгібіторів злиття) та інгібіторів приєднання CD4), інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів G6PD та НАДФН-оксидази, сполук, що спрямовано діють на капсиду ВІЛ ("інгібіторів капсиди"; наприклад, інгібіторів полімеризації у капсиді або сполук, що руйнують капсиду, таких як ті, що запропоновані у WO 2013/006738 (Gilead Sciences), заявці на патент США № 2013/0165489 (Університет штату Пенсильванія) та WO 2013/006792 (Pharma Resources)), посилювачів фармакокінетики та інших лікарських засобів для лікування ВІЛ та їх комбінацій. У додаткових варіантах реалізації додатковий терапевтичний агент вибраний з одного або більше агентів, таких як:

(1) інгібітори протеази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з ампренавіру, атазанавіру, фосампренавіру, індинавіру, лопінавіру, ритонавіру, нелфінавіру, саквінавіру, типранавіру, брекнавіру, дарунавіру, TMC-126, TMC-114, мозенавіру (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 та AG 1859;

(2) нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з каправірину, емівірину, делавіридину, ефавіренцу, невірапіну, (+) каланоліду А, етравірину, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, рилпівірену, BILR 355 BS, VRX 840773, лерсивірину (UK-453061), RDEA806, KM023 та МК-1439;

(3) нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з зидовудину, емтрицитабіну, диданозину, ставудину, залцитабіну, ламівудину, абакавіру, амдоксовіру, елвудитабіну, аловудину, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, емтрицитабіну, фосфазиду, фозивудину тидоксилу, априцитибіну (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) та фосалвудину тидоксилу (попередня назва HDP 99.0003);

(4) нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з тенофовіру, тенофовіру дизопроксилу фумарату, тенофовіру алафенаміду фумарату (Gilead Sciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), адефовіру, адефовіру дипівоксилу, CMX-001 (Chimerix) або CMX-157 (Chimerix);

(5) інгібітори інтегрази ВІЛ, вибрані з групи, що складається з куркуміну, похідних куркуміну, цикорієвої кислоти, похідних цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеїлхіної кислоти, похідних 3,5-дикофеїлхіної кислоти, ауринтрикарбонової кислоти, похідних ауринтрикарбонової кислоти, фенетилового ефіру кофеїнової кислоти, похідних фенетилового ефіру кофеїнової кислоти, тирфостину, похідних тирфостину, кверцетину, похідних кверцетину, S-1360, AR-177, L-870812 та L-870810, ралтегравіру, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, МК-2048, BA 011, елвітегравіру, долутегравіру та GSK-744;

(6) інгібітори некаталітичної ділянки інтегрази ВІЛ (NCINI, або алостеричні інгібітори), включаючи, але не обмежуючись ними, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, сполуки,

запропоновані у WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), зміст кожної з яких включено у дану заявку у всій повноті шляхом посилань;

- 5 (7) інгібітори gp41, вибрані з групи, що складається з енфувіртиду, сифувіртиду, албувіртиду, FB006M та TRI-1144;
 (8) інгібітор CXCR4 AMD-070;
 (9) інгібітор входу SP01A;
 (10) інгібітор gp120 BMS-488043;
 10 (11) інгібітор G6PD та НАДФН-оксидази імунітин;
 (12) інгібітори CCR5, вибрані з групи, що складається з аплавіроку, вікрівіроку, маравіроку, центікрівіроку, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) та CCR5mAb004;
 (13) інгібітори приєднання CD4, вибрані з групи, що складається з ібалізумабу (TMB-355) та BMS-068 (BMS-663068);
 15 (14) посилювачі фармакокінетики, вибрані з групи, що складається з кобіцистату та SPI-452;
 та
 (15) інші лікарські засоби для лікування ВІЛ, вибрані з групи, що складається з BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевіримат), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010
 20 (іпілімумаб), PBS 119, ALG 889 та PA-1050040 (PA-040),
 та їх комбінації.

У певних варіантах реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль поєднують із двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними агентами. У певних варіантах реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль поєднують із двома додатковими терапевтичними агентами. У інших варіантах реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль поєднують із трьома додатковими терапевтичними агентами. У додаткових варіантах реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль поєднують із чотирма додатковими терапевтичними агентами. Два, три, чотири або більше додаткових терапевтичних агентів можуть являти собою різні терапевтичні агенти, вибрані з одного класу терапевтичних агентів, або вони можуть бути вибрані з різних класів терапевтичних агентів. У конкретному варіанті реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль поєднують із нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ. У іншому конкретному варіанті реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль поєднують із нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та сполукою, що інгібує протеазу ВІЛ. У додатковому варіанті реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль поєднують із нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та сполукою, що інгібує протеазу ВІЛ. У додатковому варіанті реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, або її фармацевтично прийнятну сіль поєднують із нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та підсилювачем фармакокінетики.

У певних варіантах реалізації, якщо сполуку, запропоновану у даному описі, поєднують із одним або більше додатковими терапевтичними агентами, такими як описано вище, компоненти композиції вводять відповідно одночасній або послідовній схемі. При послідовному введенні комбінацію можна вводити за дві або більше операцій введення.

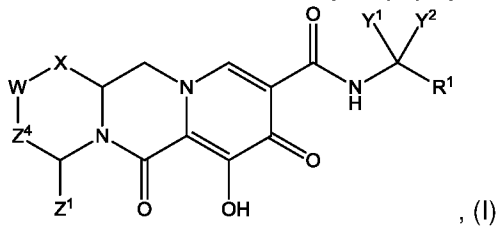
У певних варіантах реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, поєднують із одним або більше додатковими терапевтичними агентами у стандартній лікарській формі для одночасного введення пацієнтові, наприклад, у твердій лікарській формі для перорального введення.

У певних варіантах реалізації сполуку, запропоновану у даному описі, вводять разом з одним або більше додатковими терапевтичними агентами. Спільне введення сполуки, запропонованої у даному описі, з одним або більше додатковими терапевтичними агентами у загальному випадку належить до одночасного або послідовного введення сполуки, запропонованої у даному описі, та одного або більше додаткових терапевтичних агентів, при якому у організмі пацієнта одночасно присутні терапевтично ефективні кількості сполуки, запропонованої у даному описі, та одного або більше додаткових терапевтичних агентів.

Спільне введення включає введення стандартних дозувань сполук, запропонованих у даному описі, до або після введення стандартних дозувань одного або більш додаткових

терапевтичних агентів, наприклад, введення сполуки, запропонованої у даному описі, проводять із інтервалом у кілька секунд, хвилин або годин відносно введення одного або більше додаткових терапевтичних агентів. Наприклад, у деяких варіантах реалізації спочатку вводять стандартну дозу сполуки, запропонованої у даному описі, потім з інтервалом кілька секунд або хвилин вводять стандартну дозу одного або більше додаткових терапевтичних агентів. Альтернативно у інших варіантах реалізації спочатку вводять стандартну дозу одного або більше додаткових терапевтичних агентів, потім з інтервалом кілька секунд або хвилин вводять стандартну дозу сполуки, запропонованої у даному описі. У деяких варіантах реалізації спочатку вводять стандартну дозу сполуки, запропонованої у даному описі, потім через кілька годин (наприклад, 1-12 годин) вводять стандартну дозу одного або більше додаткових терапевтичних агентів. У інших варіантах реалізації спочатку вводять стандартну дозу одного або більше додаткових терапевтичних агентів, потім через кілька годин (наприклад, 1-12 годин) вводять стандартну дозу сполуки, запропонованої у даному описі.

У наступних прикладах проілюстровані різні способи одержання сполук у відповідності з даним винаходом, тобто сполуки формули (I):



де R¹, X, W, Y¹, Y², Z¹, Z² або Z⁴ такі, як визначено вище. Слід розуміти, що спеціалісти у даній галузі техніки можуть одержувати зазначені сполуки за допомогою схожих способів або шляхом об'єднання інших способів, відомих спеціалістам у даній галузі техніки. Також слід розуміти, що спеціалісти у даній галузі техніки можуть одержувати і інші сполуки формули (I), конкретним способом не проілюстровані нижче, за допомогою способів, аналогічних тим, що описані нижче, з використанням відповідних вихідних компонентів та за необхідності шляхом модифікації параметрів способу синтезу. У цілому, вихідні компоненти можна одержувати із джерел, таких як Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, та Fluorochem USA, та т.д., або синтезувати згідно із джерелами, відомими спеціалістам у даній галузі техніки (див., наприклад, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th edition (Wiley, December 2000)), або одержувати згідно із даним описом.

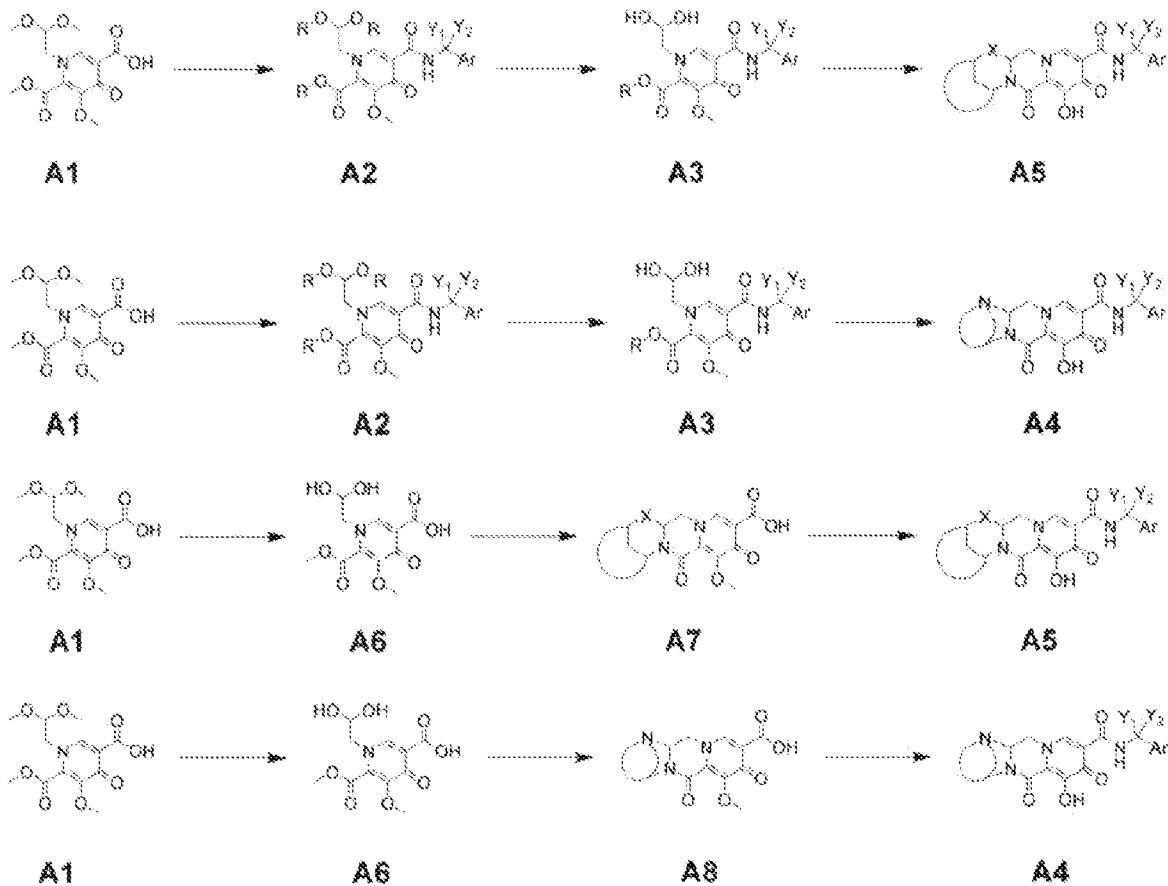
Наступні приклади наведені для ілюстрації, а не обмеження.

ПРИКЛАДИ

ЗАГАЛЬНІ СХЕМИ СИНТЕЗУ

На схемах 1-3, які запропоновані як додаткові варіанти реалізації винаходу, проілюстровані загальні способи, які використовували для одержання сполук, що мають формулу (I), та які можна застосовувати для одержання додаткових сполук, що мають формулу (I).

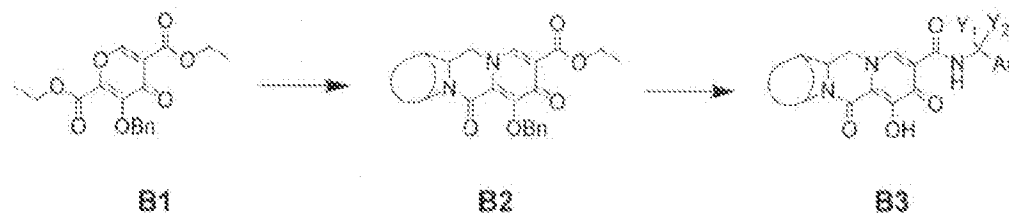
Схема 1



A1 можна перетворювати у амід A2 з використанням відповідного аміну та реагенту сполучення, такого як HATU або EDCI. A2 можна перетворювати у A3 з використанням сильної кислоти, такої як метансульфокислота. A3 можна перетворювати у A5 або A4 шляхом нагрівання з відповідним циклічним діаміном або циклічним аміноспиртом та наступного видалення метильної захисної групи з використанням реагенту, такого як бромід магнію.

Альтернативно A1 можна перетворювати у A6 шляхом обробки сильною кислотою, такою як метансульфокислота. Можна проводити конденсацію A6 з відповідним циклічним діаміном або циклічним аміноспиртом, потім видалити метильну захисну групу з використанням реагенту, такого як бромід магнію, з утворенням A7 або A8, відповідно. A7 або A8 можна перетворювати у амід A5 та A4 шляхом обробки відповідним аміном та реагентом сполучення, таким як HATU або EDCI, та наступного видалення метильної захисної групи з використанням реагенту, такого як бромід магнію.

Схема 2



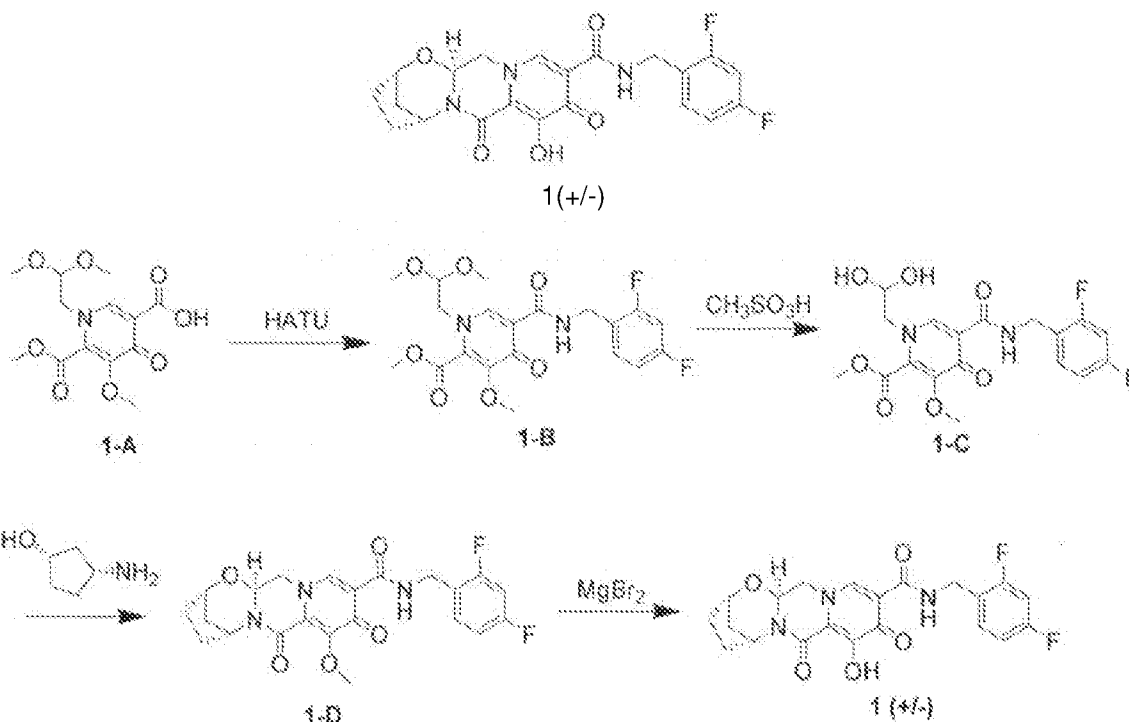
Проводять конденсацію B1 (такого як описано у WO2012/018065) з діаміном в умовах кип'ятіння із зворотним холодильником з одержанням B2. Проводять гідроліз B2 та сполучення з аміном за допомогою способу утворення амідів з одержанням продукту B3 після видалення бензильної захисної групи.

ТИПОВІ СПОЛУКИ

Приклад 1

Одержання сполуки 1

5 N-(2,4-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



Стадія 1

10 1-(2,2-Диметоксіетил)-5-метокси-6-(метоксикарбоніл)-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (1-A, 0,300 г, 0,95 ммоль), отриману відповідно до опису WO2011/119566 A1, один раз випарювали з сухого толуолу, суспендували у ацетонітрилі (4 мл) та обробляли N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (0,329 мл, 1,90 ммоль), 2,4-дифторбензиламіном (0,125 мл, 1,05 ммоль) та HATU (0,433 г, 1,14 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 10 хвилин та

15 концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (від 10 до 60 % етилацетат:дихлорметан) з одержанням метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-диметоксіетил)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилату, 1-B. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,28 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (dd, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,22 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (d, 6H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₀H₂₃F₂N₂O₇: 441,15; експеримент: 441,2.

20

Стадія 2

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-диметоксіетил)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-B, 0,106 г, 0,24 ммоль) у ацетонітрилі (0,9 мл) та оцтовій кислоті (0,1 мл) обробляли метансульфокислотою (0,005 мл, 0,072 ммоль), закривали жовтою пробкою та нагрівали до 70 °С. Через 16 годин охолоджували суміш з одержанням неочищеного розчину метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилату, 1-C. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 413,12; експеримент: 413,1.

25

Стадії 3 та 4

30 Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-C, 0,65 мл неочищеної суміші, отриманої на попередній стадії, 0,17 ммоль) обробляли ацетонітрилом (0,65 мл) та цис-3-аміноциклопентанолом (0,06 мл). Закривали реакційну суміш та нагрівали до 90 °С. Через 30 хвилин охолоджували реакційну суміш та додавали бромід магнію (0,063 г, 0,34 ммоль). Повторно закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 10 хвилин розділяли реакційну суміш у дихлорметані та хлороводневій кислоті (0,2М, водн.). Видаляли органічний шар та знову екстрагували водний шар дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (30-70 % ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 1 у вигляді рацемічної суміші. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (шир.s,

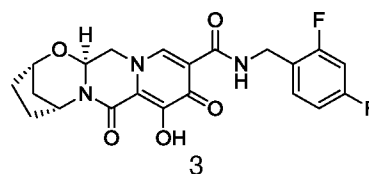
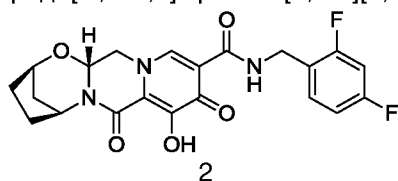
35

1H), 10,35 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,37 (dd, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 7,23 (dt, J=2,5, 9,9 Гц, 1H), 7,05 (dt, J=2,2, 8,7 Гц, 1H), 5,43 (dd, J=9,6, 4,0 Гц, 1H), 5,09 (шир.s, 1H), 4,68 (dd, J=13,2, 4,0 Гц, 1H), 4,59 (шир.s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, J=12,6, 9,4 Гц), 1,93 (шир.s, 4H), 1,83 (d, J=12,0 Гц), 1,57 (dt, J=12,2, 3,2 Гц). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; експеримент: 432,2.

Приклади 2 та 3

Одержання сполук 2 та 3

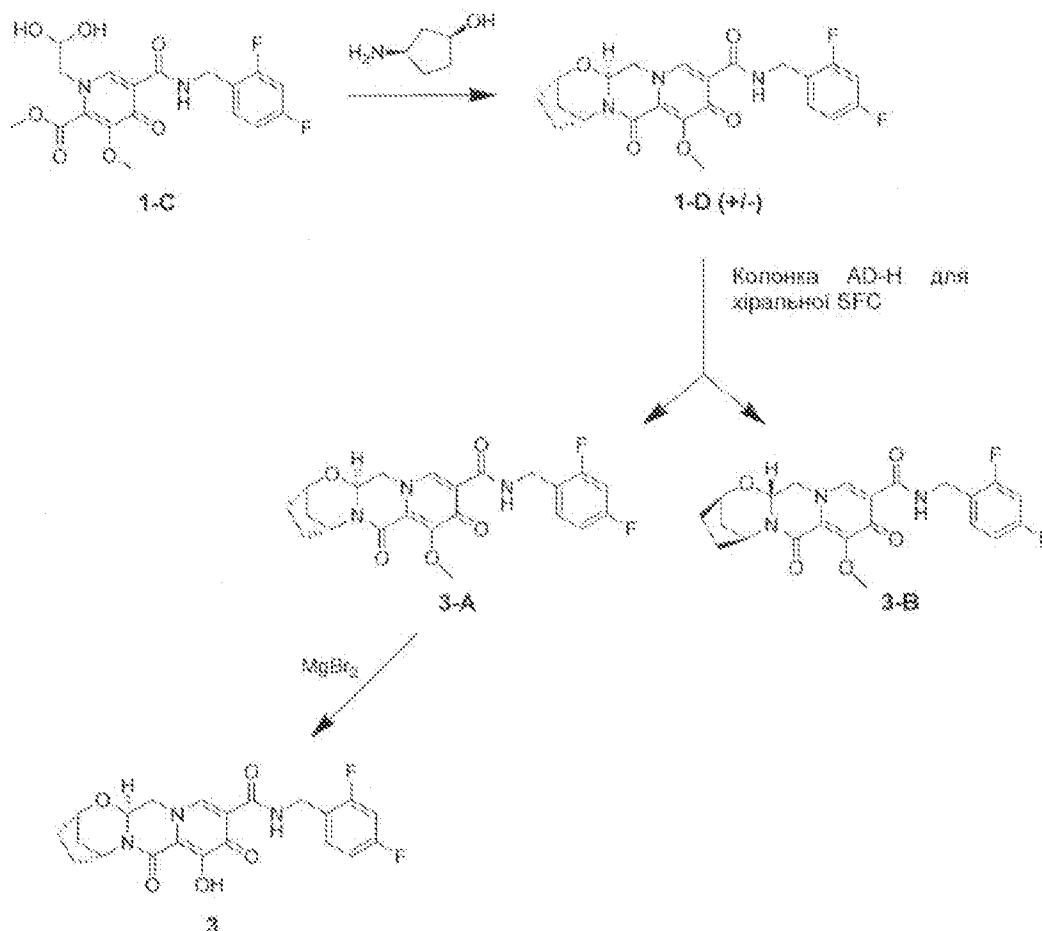
(2R, 5S, 13aR)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід (2) та (2S, 5R, 13aS)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід (3)



Сполуку 1 (16 мг) розділяли шляхом хіральної ВЕРХ з використанням Chiralpak AS-H та 100 % етанолу як елюенту з одержанням сполук 2 та 3 у вигляді форм, збагачених окремими енантіомерами. Сполука 2: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; експеримент: 432,2, Хіральна ВЕРХ час утримання = 4,50 хвилини (Chiralpak AS-H, 150 × 4,6 мм, 1 мл/хвил. EtOH). Сполука 3: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; експеримент: 432,2, Хіральна ВЕРХ час утримання = 6,84 хвилини (Chiralpak AS-H, 150 × 4,6 мм, 1 мл/хвил. EtOH). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (шир.s, 1H), 10,35 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, J=15,2, 8,4 Гц, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, J=1,8 Гц, 8,7 Гц, 1H), 5,44 (dd, J=9,6, 4,0 Гц), 5,09 (шир.s, 1H), 4,68 (dd, J=12,8, 4,0 Гц, 1H), 4,59 (шир.s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, J=12,6, 9,4 Гц, 1H), 1,93 (шир.s, 4H), 1,83 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1,57 (m, 1H).

Альтернативно сполуку 3 отримували наступним чином:

Колонка AD-H для хіральної SFC



Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-С, 1,2 ммоль у 5 мл суміші 9:1 ацетонітрил:оцтова кислота, що містить 0,026 мл метансульфо кислоти) обробляли ацетонітрилом (5,0 мл) та цис-3-аміноциклопентанолом (0,24 г, 2,4 ммоль). Закривали реакційну суміш та нагрівали до 90 °С. Через 30 хвилин охолоджували реакційну суміш, обробляли карбонатом калію (0,332 г, 2,4 ммоль), закривали та повторно нагрівали до 90 °С. Через 15 хвилин охолоджували суміш та розділяли у дихлорметані та хлороводневій кислоті (0,2М, водн.). Видаляли органічний шар та знову екстрагували водний розчин дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію (безводним), фільтрували та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (0-8 % етанолу (що містить 11 % насичений водний гідроксид амонію) у дихлорметані) з одержанням проміжної сполуки 1-D. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,2.

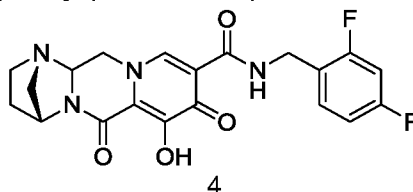
Проміжну сполуку 1-D (270 мг) розділяли шляхом хіральної SFC на 50 мм колонці Chiralpak AD-H з використанням 50 % (1:1 метанол:ацетонітрил) у надкритичному діоксиді вуглецю як елюенту з одержанням проміжних сполук 3-A (перший пік елюювання) та 3-B (другий пік елюювання) у формах, збагачених окремими енантіомерами. 3-A: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,2. 3-B: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,2.

Проміжну сполуку 3-A (0,110 г, 0,247 ммоль) у ацетонітрилі (5 мл) обробляли частинами бромідом магнію (0,091 г, 0,494 ммоль), закривали та нагрівали до 50 °С. Через 10 хвилин охолоджували суміш та розділяли у дихлорметані та хлороводневій кислоті (0,2М, водн.). Відділяли органічний шар, а водний шар знову екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (30-70 % ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 3 у формі, збагаченій окремим енантіомером. Хіральна ВЕРХ час утримання = 6,51 хвилини (Chiralpak AS-H, 150 × 4,6 мм, 1 мл/хвил. EtOH). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; експеримент: 432,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (шир.s, 1H), 10,35 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, J=15,2, 8,4 Гц, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, J=1,8 Гц, 8,7 Гц, 1H), 5,44 (dd, J=9,6, 4,0 Гц), 5,09 (шир.s, 1H), 4,68 (dd, J=12,8, 4,0 Гц, 1H), 4,59 (шир.s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, J=12,6, 9,4 Гц, 1H), 1,93 (шир.s, 4H), 1,83 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1,57 (m, 1H).

Приклад 4

Одержання сполуки 4

(1S, 4R)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагідро-2H-1,4-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід

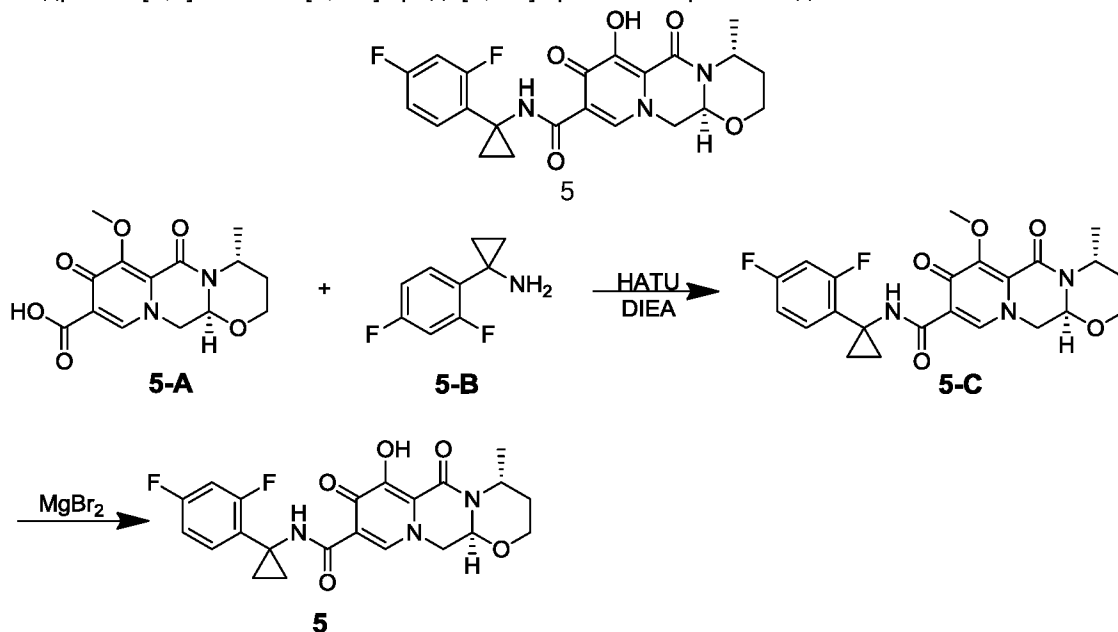


4

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-С, 0,12 ммоль у 0,53 мл суміші 9:1 ацетонітрил:оцтова кислота, що містить 0,002 мл метансульфо кислоти) обробляли ацетонітрилом, потім (R)-піролідін-3-аміном (0,032 мл, 0,36 ммоль). Закривали реакційну суміш та нагрівали до 90 °С впродовж 5,5 години. Після охолодження суміш розділяли у дихлорметані та бікарбонаті натрію (1М, водн.). Відділяли органічний шар, а водний шар знову екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію (безводним), фільтрували та концентрували. Залишок розчиняли у ацетонітрилі (1 мл), обробляли бромідом магнію (0,022 г, 0,12 ммоль), закривали та нагрівали до 50 °С впродовж 10 хвилин. Після охолодження суміш розділяли у дихлорметані та хлориді амонію (нас.). Відділяли органічний шар, а водний шар знову екстрагували дихлорметаном. рН водного шару доводили до рН=1 за допомогою HCl (водн.) та знову екстрагували дихлорметаном. рН водного розчину доводили до рН=3 за допомогою NaOH (водн.) та знову екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (10-55 % ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 4. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 8,42 (s, 1H), 7,42 (q, J=7,7 Гц, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 5,07 (шир.s, 1H), 4,73 (шир.d, J=10,8 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,51 (шир.d, J=12,8 Гц, 1H), 4,07 (t, J=11,8 Гц, 1H), 3,4-3,0 (m, 3H), 2,76 (шир.d, J=8,8 Гц, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; експеримент: 417,2.

Приклад 5
 Одержання сполуки 5
 (4R, 12aS)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл)-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагідро-2H-[1,3]оксазино[3,2-d]піридо[1,2-a]піразин-9-карбоксамід

5



Стадія 1

(4R, 12aS)-7-метокси-4-метил-6,8-діоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагідро-2H-[1,3]оксазино[3,2-d]піридо[1,2-a]піразин-9-карбонову кислоту (проміжна сполука 5-A) отримували аналогічно (3S, 11aR)-6-метокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідрооксазоло[3,2-d]піридо[1,2-a]піразин-8-карбоновій кислоті відповідно до опису WO2011/119566 шляхом заміни (R)-3-амінобутан-1-олу на (S)-2-амінопропан-1-ол. Зміст WO2011/119566 включено у дану заявку у всій повноті шляхом посилання. Суспензію проміжної сполуки 5-A (24,8 мг, 0,080 ммоль), солі HCl 1-(2,4-дифторфеніл)циклопропанаміну (5-B, 21,9 мг, 0,107 ммоль) та HATU (48 мг, 0,126 ммоль) у CH₂Cl₂ (2 мл) перемішували при температурі навколишнього середовища, після чого додавали діізопропілетиламін (DIPEA) (0,1 мл, 0,574 ммоль). Через 30 хвилин розводили реакційну суміш етилацетатом, після чого промивали 10 % водним розчином лимонної кислоти (x1) та насиченим водним розчином NaHCO₃ (x1). Після екстракції водних фракцій етилацетатом (x1) об'єднували органічні фракції, сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали на системі Combiflash (12 г колонка) з використанням гексанів, етилацетату та 20 % метанолу у етилацетаті з одержанням (4R, 12aS)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл)-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагідро-2H-[1,3]оксазино[3,2-d]піридо[1,2-a]піразин-9-карбоксаміду, проміжної сполуки 5-C. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₃H₂₄F₂N₃O₅: 460,17; експеримент 460,2.

Стадія 2

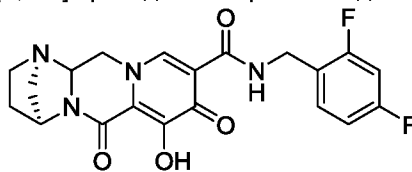
Суспензію проміжної сполуки 5-C (39 мг, 0,080 ммоль) та броміду магнію (42 мг, 0,2282 ммоль) у ацетонітрилі (2 мл) перемішували при 50 °C. Через 1 годину реакційну суміш перемішували на бані при 0 °C, після чого додавали 1н. HCl (2 мл). Після розведення отриманої суміші водою (~20 мл) екстрагували продукт дихлорметаном (x3) та об'єднані екстракти сушили (MgSO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом препаративної ВЕРХ з одержанням (4R, 12aS)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл)-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-3,4,6,8,12,12a-гексагідро-2H-[1,3]оксазино[3,2-d]піридо[1,2-a]піразин-9-карбоксаміду, сполуки 5, у вигляді солі ТФОК. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,72 (шир.s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 5,23 (dd, J=5,6 та 4,4 Гц, 1H), 4,98 (шир.квінт., J = ~6,5 Гц, 1H), 4,26 (dd, J=13,6 та 4,4 Гц, 1H), 4,12 (dd, J=13,6 та 5,6 Гц, 1H), 4,00-4,06 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,55 (шир.dd, J=13,8 та 1,8 Гц, 1H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,22-1,31 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ - 76,38 (s, 3F), -111,69 ~ -111,645 (m, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,2.

40

Приклад 6

Одержання сполуки 6

(1R, 4S)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагідро-2H-1,4-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід



5

6

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-С, 0,100 г, 0,243 ммоль), (S)-піролідин-3-амін (0,043 мл, 0,485 ммоль) та карбонат калію (0,067 г, 0,485 ммоль) суспендували у ацетонітрилі (1,9 мл) та оцтовій кислоті (0,1 мл) та нагрівали до 90 °С впродовж 1,5 години. Після охолодження обробляли суміш бромідом магнію (0,090 г) та нагрівали до 50 °С впродовж 30 хвилин. Після охолодження суміш розділяли у дихлорметані та 0,2М НСІ. Відділяли органічний шар, а водний шар знову екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію (безводним), фільтрували та концентрували. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (25-50 % ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 6. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,33 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 1H), 7,31-7,15 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 1H), 4,86 (d, J=2,9 Гц, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,52 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,01 (d, J=13,0 Гц, 1H), 2,99-2,76 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; експеримент: 417,2.

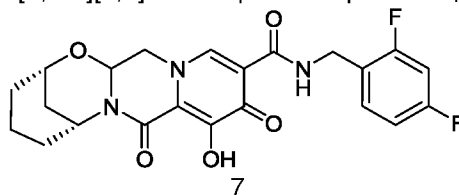
15

20

Приклад 7

Одержання сполуки 7

(2S, 6R)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гідрокси-8,10-діоксо-3,4,5,6,8,10,14,14а-октагідро-2H-2,6-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазоцин-11-карбоксамід



25

7

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-С, 0,050 г, 0,121 ммоль), (1S, 3R)-3-аміноциклогексанол (0,028 г, 0,243 ммоль) та карбонат калію (0,034 г, 0,243 ммоль) суспендували у ацетонітрилі (0,95 мл) та нагрівали до 90 °С впродовж 0,5 години. Після охолодження додавали оцтову кислоту (0,050 мл) та суміш повторно нагрівали до 90 °С впродовж 2 годин. Після охолодження суміш обробляли бромідом магнію (0,044 г) та нагрівали до 50 °С впродовж 1 години. Після охолодження додавали другу порцію броміду магнію (0,044 г) та суміш повторно нагрівали до 50 °С впродовж 15 хвилин. Після охолодження суміш розділяли у дихлорметані та 0,2М НСІ. Відділяли органічний шар, а водний шар знову екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію (безводним), фільтрували та концентрували. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (40-80 % ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 7. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48-7,29 (m, 1H), 7,31-7,13 (m, 1H), 7,13-6,97 (m, 1H), 5,56 (dd, J=10,0, 4,1 Гц, 1H), 4,70 (dd, J=12,7, 4,1 Гц, 1H), 4,52 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,06 (dd, J=12,5, 10,2 Гц, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 1,98-1,63 (m, 4H), 1,57-1,30 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,2.

30

35

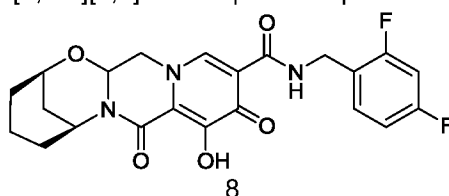
40

Приклад 8

Одержання сполуки 8

(2R, 6S)-N-(2,4-дифторбензил)-9-гідрокси-8,10-діоксо-3,4,5,6,8,10,14,14а-октагідро-2H-2,6-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазоцин-11-карбоксамід

45



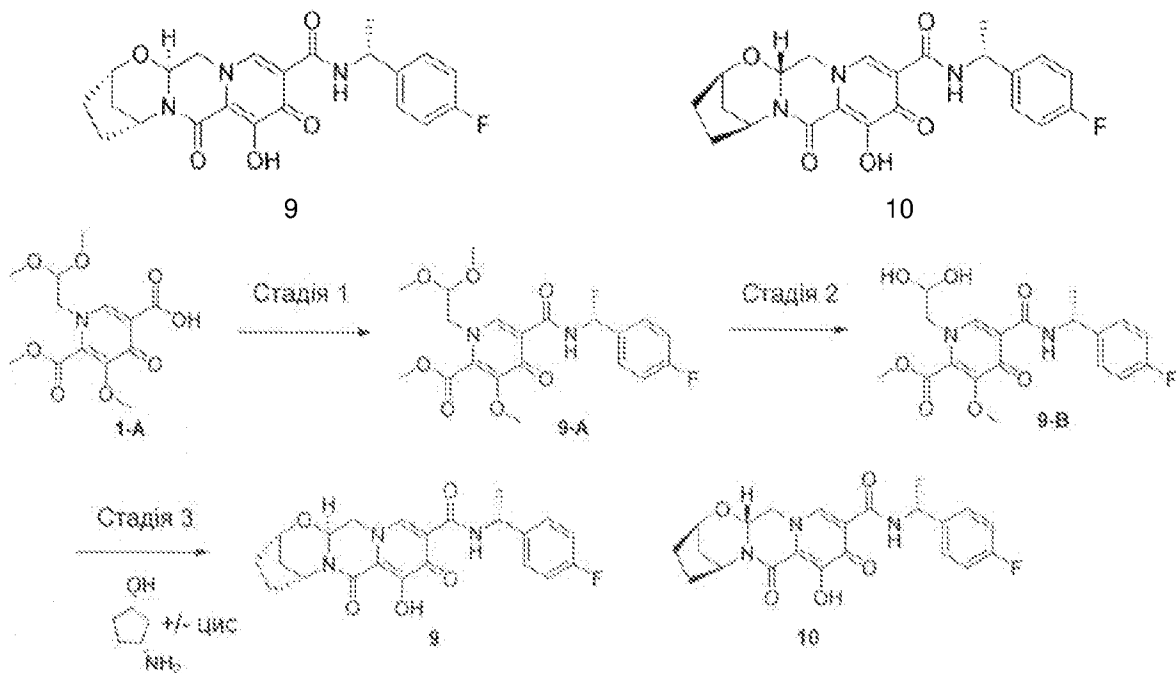
8

Сполуку 8 отримували аналогічно сполуці 7 з використанням (1R, 3S)-3-аміноциклогексанолу замість (1S, 3R)-3-аміноциклогексанолу. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 1H), 7,23 (td, J=10,6, 2,7 Гц, 1H), 7,05 (td, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,56 (dd, J=10,1, 4,1 Гц, 1H), 4,70 (dd, J=12,8, 3,9 Гц, 1H), 4,52 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,06 (dd, J=12,6, 10,0 Гц, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,00-1,64 (m, 4H), 1,58-1,30 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,2.

Приклади 9 та 10

Одержання сполук 9 та 10

(2S, 5R, 13aS)-N-((R)-1-(4-фторфеніл)етил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід 9 та (2R, 5S, 13aR)-N-((R)-1-(4-фторфеніл)етил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід 10



15 Стадія 1

1-(2,2-диметоксіетил)-5-метокси-6-(метоксикарбоніл)-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (1-A, 0,500 г, 1,59 ммоль) суспендували у ацетонітрилі (6 мл) та обробляли N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (0,550 мл, 3,17 ммоль), (R)-1-(4-фторфеніл)етанаміном (0,242 мг, 1,74 ммоль) та НАТУ (0,661 г, 1,74 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 2 годин та розділяли у етилацетаті та воді. Відділяли органічний шар та промивали НСІ (10 % водн.), бікарбонатом натрію (1М, водн.), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного (R)-метил-1-(2,2-диметоксіетил)-5-(1-(4-фторфеніл)етилкарбамоїл)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилату, який використовували без очищення на наступній стадії: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₆FN₂O₇: 437,17; експеримент: 437,1.

20 Стадія 2

(R)-метил-1-(2,2-диметоксіетил)-5-(1-(4-фторфеніл)етилкарбамоїл)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат суспендували у ацетонітрилі (5,7 мл) та оцтовій кислоті (0,6 мл) та обробляли метансульфою (0,031 мл, 0,477 ммоль). Закривали суміш та нагрівали до 75 °С. Через 7 годин охолоджували суміш та використовували без очищення на наступній стадії: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₉H₂₂FN₂O₇: 409,14; експеримент: 409,0.

30 Стадія 3

(R)-метил-1-(2,2-дигідроксіетил)-5-(1-(4-фторфеніл)етилкарбамоїл)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (3,6 мл неочищеної суміші, отриманої на стадії 2, 0,8 ммоль) розводили ацетонітрилом (3,6 мл) та обробляли сіллю НСІ цис-3-аміноциклопентанолу (0,219 г, 1,6 ммоль) та карбонатом калію (0,276 г, 2,0 ммоль). Закривали суміш та нагрівали до 90 °С. Через 20 хвилин охолоджували реакційну суміш та розділяли у дихлорметані та НСІ (0,2М, водн.). Розділяли шари, а водний шар знову екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні

шари обробляли невеликою кількістю ацетонітрилу, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували.

Залишок суспендували у ацетонітрилі (4 мл) та обробляли бромідом магнію (0,177 г). Закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 10 хвилин охолоджували реакційну суміш та розділяли у дихлорметані та HCl (0,2M, водн.). Розділяли шари та знову екстрагували водний шар дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі (0-8 % етанол:ДХМ) з одержанням суміші цільових діастереомерів 9 та 10.

Суміш розділяли шляхом хіральної ВЕРХ з використанням Chiralpak AD-H та 100 % етанолу як елюенту з одержанням сполук 9 та 10 у формах, збагачених окремими енантіомерами:

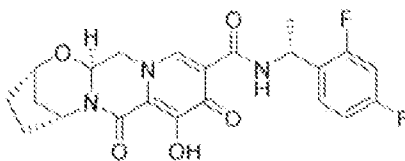
Сполука 9: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₃FN₃O₅: 428,16; експеримент: 428,1. Хіральна ВЕРХ час утримання = 10,177 хвилини (Chiralpak AD-H, 150 × 4,6 мм, 1 мл/хвил. EtOH). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 10,45 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (dd, J=8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,15 (t, J=8,9 Гц, 2H), 5,44 (dd, J=9,5, 4,2 Гц, 1H), 5,17-5,04 (m, 2H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,00 (dd, J=12,7, 9,5 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J=11,8 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=12,1, 3,4 Гц, 1H), 1,44 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Сполука 10: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₃FN₃O₅: 428,16; експеримент: 428,1. Хіральна ВЕРХ час утримання = 14,061 хвилини (Chiralpak AD-H, 150 × 4,6 мм, 1 мл/хвил. EtOH). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,46 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,37 (dd, J=8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,15 (t, J=8,9 Гц, 2H), 5,42 (dd, J=9,6, 4,1 Гц, 1H), 5,18-5,02 (m, 2H), 4,67 (dd, J=12,8, 4,2 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, J=12,7, 9,6 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J=12,0 Гц, 1H), 1,57 (dt, J=13,0, 3,5 Гц, 1H), 1,44 (d, J=6,9 Гц, 3H).

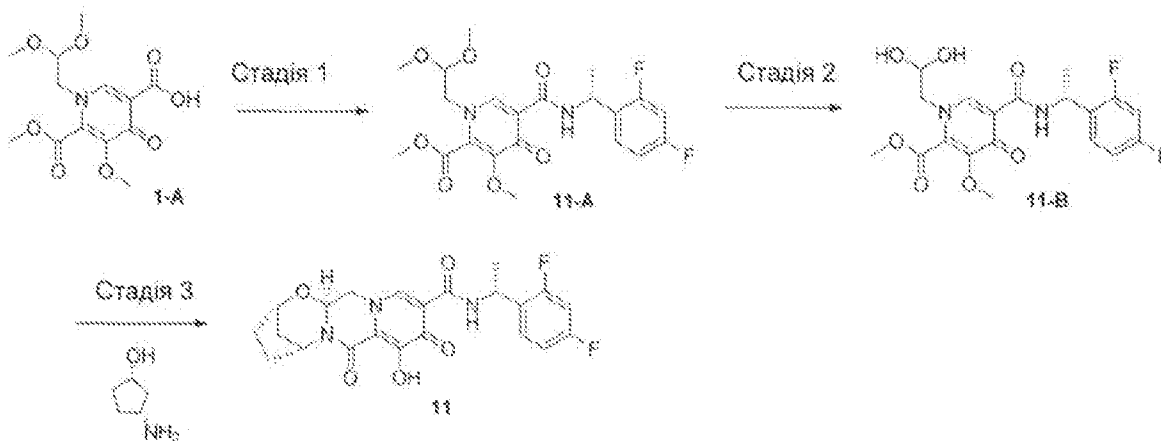
Приклад 11

Одержання сполуки 11

(2S, 5R, 13aS)-N-((R)-1-(2,4-дифторфеніл)етил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



11



Стадія 1

1-(2,2-диметоксіетил)-5-метокси-6-(метоксикарбоніл)-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (1-А, 0,315 г, 1,00 ммоль) суспендували у ацетонітрилі (4 мл) та обробляли N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (0,348 мл, 2,00 ммоль), сіллю HCl (R)-1-(2,4-дифторфеніл)етанаміну (0,213 мг, 1,10 ммоль) та НАТУ (0,418 г, 1,10 ммоль). Реакційну суміш перемішували впродовж 1 години та розділяли у дихлорметані та HCl (10 % водн.). Відділяли органічний шар та промивали бікарбонатом натрію (1M, водн.), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням неочищеного (R)-метил-5-(1-(2,4-дифторфеніл)етилкарбамоїл)-1-(2,2-диметоксіетил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилату, який використовували без очищення на наступній стадії. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₅F₂N₂O₇: 455,16; експеримент: 455,1.

Стадія 2

(R)-метил-5-(1-(2,4-дифторфеніл)етилкарбамоїл)-1-(2,2-диметоксіетил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат суспендували у ацетонітрилі (3,6 мл) та оцтовій кислоті (0,4 мл) та обробляли метансульфо кислотою (0,020 мл). Закривали суміш та нагрівали до 75 °С. Через 16 годин охолоджували неочищену суміш та використовували без очищення на наступній стадії.

РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 427,13; експеримент: 427,1.

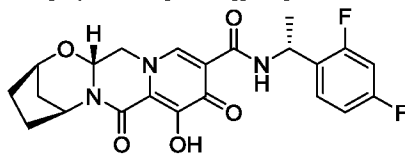
Стадія 3

(R)-метил-5-(1-(2,4-дифторфеніл)етилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (половину неочищеної суміші, отриманої на стадії 2, приблизно 0,5 ммоль) розводили ацетонітрилом (2,5 мл) та обробляли (1S, 3R)-3-аміноциклопентанолом (0,110 г, 1,09 ммоль) та карбонатом калію (0,069 г, 0,50 ммоль). Закривали суміш та нагрівали до 90 °С. Через 15 хвилин охолоджували реакційну суміш та додавали бромід магнію (0,184 г). Нагрівали реакційну суміш до 50 °С. Через 10 хвилин охолоджували суміш та обробляли додатково порцією бромиду магнію (0,184 г). Реакційну суміш повторно нагрівали до 50 °С та перемішували впродовж 10 хвилин. Після охолодження суміш розділяли у дихлорметані та HCl (0,2M, водн.). Розділяли шари та знову екстрагували водний шар дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували. Очищення шляхом препаративної ВЕРХ (30-60 % ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання цільової сполуки 11. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, J=8,5 Гц, 1H), 7,29-7,12 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 1H), 5,44 (dd, J=9,8, 4,2 Гц, 1H), 5,28 (p, J=7,3, 6,8 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, J=13,2, 4,3 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, J=13,1, 9,6 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=12,5, 2,9 Гц, 1H), 1,45 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Приклад 12

Одержання сполуки 12

(2R, 5S, 13aR)-N-((R)-1-(2,4-дифторфеніл)етил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



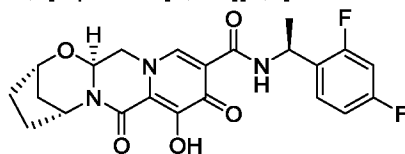
12

Сполуку 12 отримували аналогічно сполуці 11 з використанням (1R, 3S)-3-аміноциклопентанолу замість (1S, 3R)-3-аміноциклопентанолу. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,43 (s, 1H), 10,52 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H), 7,11-6,97 (m, 1H), 5,41 (dd, J=10,0, 4,0 Гц, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,65 (dd, J=13,1, 3,8 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,5 Гц, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, J=11,5 Гц, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,9 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,1.

Приклад 13

Одержання сполуки 13

(2S, 5R, 13aS)-N-((S)-1-(2,4-дифторфеніл)етил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



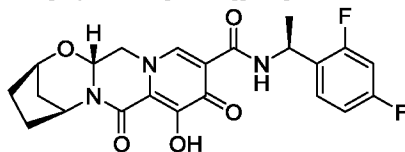
13

Сполуку 13 отримували аналогічно сполуці 11 з використанням (S)-1-(2,4-дифторфеніл)етанаміну замість (R)-1-(2,4-дифторфеніл)етанаміну та тільки однієї порції бромиду магнію (0,184 г). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,53 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (q, J=8,5 Гц, 1H), 7,32-7,14 (m, 1H), 7,05 (t, J=9,1 Гц, 1H), 5,42 (dd, J=9,5, 4,2 Гц, 1H), 5,29 (p, J=6,9 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65 (dd, J=12,9, 4,3 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, J=12,6, 9,8 Гц, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, J=12,1 Гц, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,44 (d, J=6,9 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,2.

Приклад 14

Одержання сполуки 14

(2R, 5S, 13aR)-N-((S)-1-(2,4-дифторфеніл)етил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



5

14

Сполуку 14 отримували аналогічно сполуці 11 з використанням (S)-1-(2,4-дифторфеніл)етанаміну замість (R)-1-(2,4-дифторфеніл)етанаміну та (1R, 3S)-3-аміноциклопентанолу замість (1S, 3R)-3-аміноциклопентанолу. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, J=8,6 Гц, 1H), 7,28-7,14 (m, 1H), 7,05 (t, J=8,5 Гц, 1H), 5,44 (dd, J=9,8, 3,8 Гц, 1H), 5,28 (p, J=8,0 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, J=12,9, 4,0 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, J=12,5, 9,6 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J=12,6 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=13,0, 3,3 Гц, 1H), 1,45 (d, J=6,9 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,1.

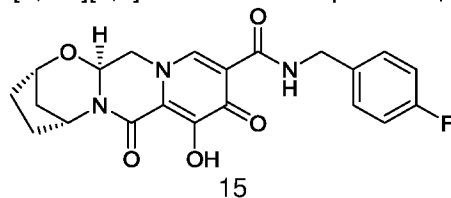
10

15

Приклад 15

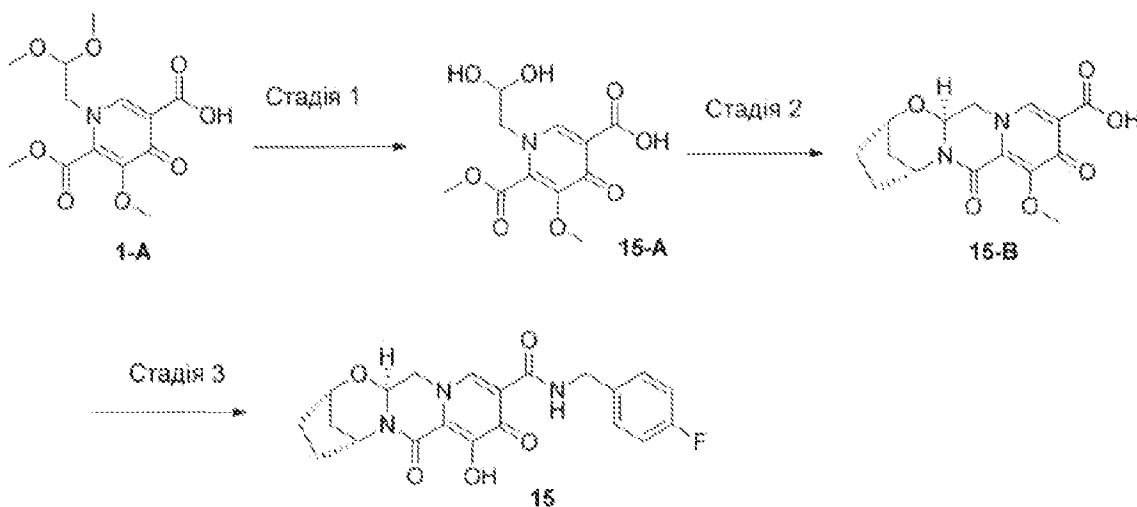
Одержання сполуки 15

(2S, 5R, 13aS)-N-(4-фторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



20

15



Стадія 1

1-(2,2-диметоксіетил)-5-метокси-6-(метоксикарбоніл)-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (1-A, 3,15 г, 10,0 ммоль), суспендовану у ацетонітрилі (36 мл) та оцтовій кислоті (4 мл), обробляли метансульфокислотою (0,195 мл). Нагрівали суміш до 75 °С. Через 7 годин охолоджували неочищену суміш та зберігали при -10 °С впродовж трьох днів. Неочищену суміш повторно нагрівали до 75 °С впродовж 2 годин, охолоджували та використовували без очищення на наступній стадії. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 288,07; експеримент: 288,1.

25

30

Стадія 2

Неочищену 1-(2,2-дигідроксіетил)-5-метокси-6-(метоксикарбоніл)-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (16,8 мл неочищеної суміші, отриманої на стадії 1, приблизно 4 ммоль) об'єднували з (1S, 3R)-3-аміноциклопентанолом (0,809 г, 8 ммоль), розводили ацетонітрилом (16,8 мл) та обробляли карбонатом калію (0,553 г, 4 ммоль). Нагрівали реакційну суміш до 85 °С, перемішували впродовж 15 хвилин, охолоджували до температури навколишнього

35

середовища та додатково перемішували впродовж 16 годин. Додавали HCl (50 мл, 0,2М водн.) та прозорий жовтий розчин тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням жовтої твердої речовини. Отриману неочищену речовину осаджували з суміші дихлорметан/гексани з

5 одержанням цільової проміжної сполуки 15-В у вигляді світло-бежевого порошку. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 5,42 (dd, J=9,6, 4,1 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,72 (dd, J=13,0, 3,7 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,09 (dd, J=12,5, 9,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; експеримент: 321,2.

Стадія 3

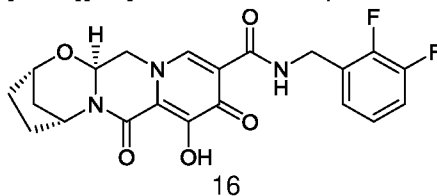
10 Проміжну сполуку 15-В (0,040 г, 0,125 ммоль) та (4-фторфеніл)метанамін (0,017 г, 0,137 ммоль) суспендували у ацетонітрилі (1 мл) та обробляли N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (0,033 мл, 0,187 ммоль) та НАТУ (0,052 г, 0,137 ммоль). Після 30-хвилинного перемішування реакційну суміш обробляли бромідом магнію (0,046 г, 0,25 ммоль) та нагрівали до 50 °С. Через 10 хвилин охолоджували реакційну суміш та обробляли HCl (2 мл, 10 % водн.). Через декілька

15 хвилин відфільтровували осад та промивали HCl (10 % водн.) та водою. Очищення осаду шляхом препаративної ВЕРХ (20-65 % ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання цільової сполуки 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,36 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 5,43 (dd, J=9,6, 4,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,68 (dd, J=12,8, 4,1 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 3H), 4,02 (dd, J=12,7, 9,6 Гц, 1H), 1,92 (s, 5H), 1,83 (d, J=12,2 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=12,0, 3,4 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₁FN₃O₅: 414,15; експеримент: 414,2.

Приклад 16

Одержання сполуки 16

25 (2S, 5R, 13aS)-N-(2,3-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



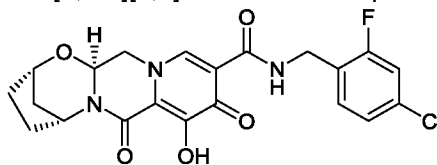
16

30 Сполуку 16 отримували аналогічно сполуці 15 з використанням (2,3-дифторфеніл)метанаміну замість (4-фторфеніл)метанаміну. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,41 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 1H), 7,25-7,05 (m, 2H), 5,44 (dd, J=9,5, 3,9 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, J=12,8, 4,0 Гц, 1H), 4,65-4,53 (m, 3H), 4,02 (dd, J=12,7, 9,8 Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J=11,9 Гц, 1H), 1,57 (dt, J=11,5, 3,0 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; експеримент: 432,2.

Приклад 17

Одержання сполуки 17

35 (2S, 5R, 13aS)-N-(4-хлор-2-фторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



17

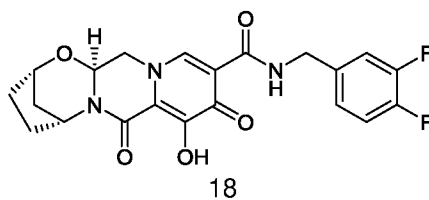
40 Сполуку 17 отримували аналогічно сполуці 15 з використанням (4-хлор-2-фторфеніл)метанаміну замість (4-фторфеніл)метанаміну. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,45-10,29 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (dd, J=10,0, 2,0 Гц, 1H), 7,33 (t, J=8,1 Гц, 1H), 7,26 (dd, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, J=13,0, 4,0 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,02 (dd, J=12,8, 9,7 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J=12,0 Гц, 1H), 1,57 (dt, J=11,9, 3,4

45 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀ClFN₃O₅: 448,11; експеримент: 448,2.

Приклад 18

Одержання сполуки 18

(2S, 5R, 13aS)-N-(3,4-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід

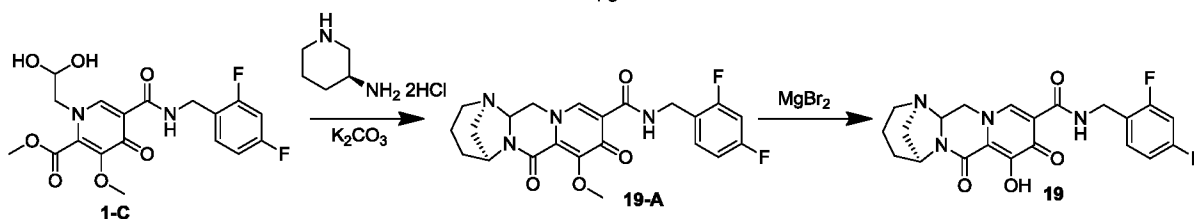
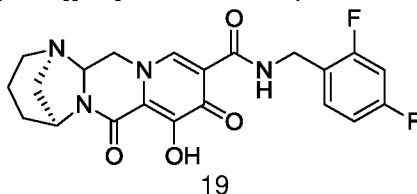


Сполуку 18 отримували аналогічно сполуці 15 з використанням (3,4-дифторфеніл)метанаміну замість (4-фторфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,51-10,27 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,50-7,23 (m, 2H), 7,23-7,03 (m, 1H), 5,44 (dd, $J=9,5, 3,6$ Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,02 (dd, $J=12,6, 9,8$ Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,57 (dt, $J=12,0, 3,4$ Гц, 1H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; експеримент: 432,2.

Приклад 19

Одержання сполуки 19

(1R, 5S)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-1,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][1,3]діазепін-10-карбоксамід



15

Стадії 1 та 2

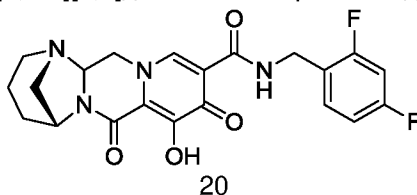
Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-С, 97,5 мг, 0,236 ммоль) обробляли ацетонітрилом (1,9 мл), оцтовою кислотою (0,1 мл), карбонатом калію (145 мг, 1,05 ммоль) та дигідрохлоридом (S)-піперидин-3-аміну (82 мг, 0,472 ммоль). Закривали реакційну суміш та нагрівали до 90 °С. Через 60 хвилин охолоджували реакційну суміш, розділяли у сольовому розчині та дихлорметані. Водну фазу тричі екстрагували дихлорметаном та об'єднували об'єднані органічні фази, сушили над MgSO_4 , фільтрували, концентрували. Неочищений продукт розчиняли у ацетонітрилі (2 мл) та додавали бромід магнію (89,1 мг, 0,48 ммоль). Повторно закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 90 хвилин реакцію гасили ~ 5 мл 0,2М HCl (водн.), рН доводили до ~ 10 , розводили сольовим розчином та тричі екстрагували ДХМ. Очищення шляхом ВЕРХ (ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 19. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 10,43 (t, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 6,81 (q, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,89 (dd, $J=11,6, 3,8$ Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,64 (d, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,26 (dd, $J=12,6, 3,8$ Гц, 1H), 3,91 (t, $J=12,1$ Гц, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H). РХМС-ІЕР $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 431,15; експеримент: 431,2.

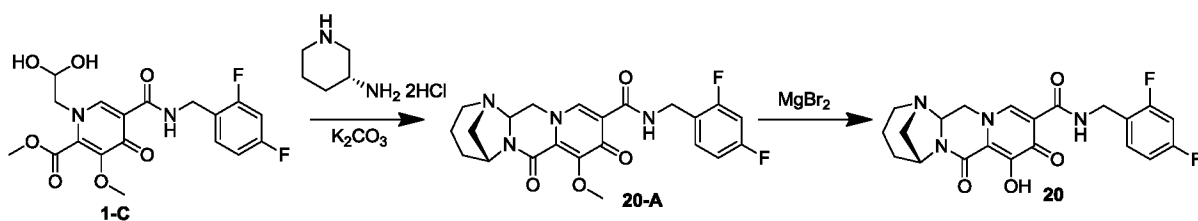
Приклад 20

Одержання сполуки 20

(1S, 5R)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-1,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][1,3]діазепін-10-карбоксамід

35





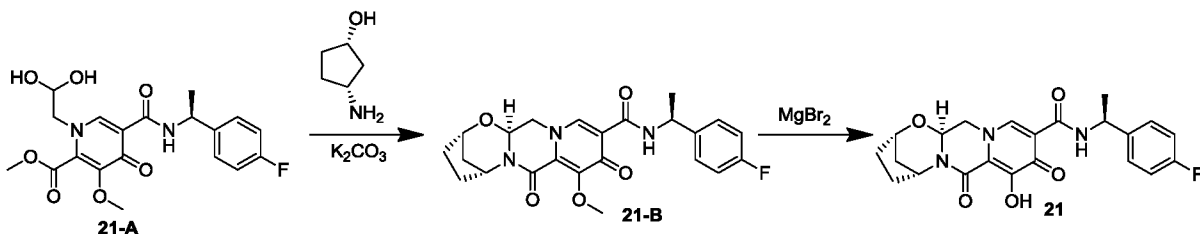
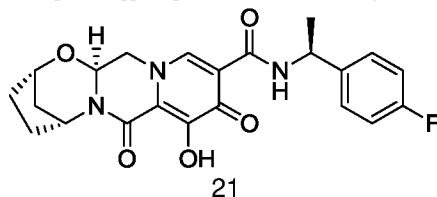
Стадії 1 та 2

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-С, 103,3 мг, 0,25 ммоль) обробляли ацетонітрилом (1,9 мл), оцтовою кислотою (0,1 мл), карбонатом калію (159,8 мг, 1,16 ммоль) та дигідрохлоридом (R)-піперидин-3-аміна (90 мг, 0,52 ммоль). Закривали реакційну суміш та нагрівали до 90 °С. Через 40 хвилин охолоджували реакційну суміш, розділяли у сольовому розчині та дихлорметані. Водну фазу тричі екстрагували дихлорметаном та об'єднували об'єднані органічні фази, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували. Неочищений продукт розчиняли у ацетонітрилі (2 мл) та додавали бромід магнію (96,5 мг, 0,52 ммоль). Повторно закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 80 хвилин реакцію гасили ~5 мл 0,2М НСІ (водн.), рН доводили до ~10, розводили сольовим розчином та тричі екстрагували ДХМ. Очищення шляхом ВЕРХ (ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 20. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,35 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,05 (td, J=8,5, 2,4 Гц, 1H), 5,06 (dd, J=11,4, 3,5 Гц, 1H), 4,56-4,47 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,05 (t, J=11,8 Гц, 1H), 3,07-2,89 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,54-1,46 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₄O₄: 431,15; експеримент: 431,2.

Приклад 21

Одержання сполуки 21

(2S, 5R, 13aS)-N-((S)-1-(4-фторфеніл)етил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



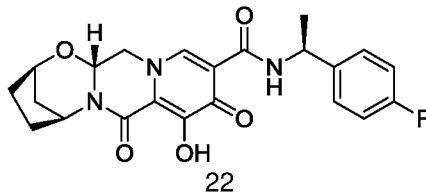
Стадії 1 та 2

(S)-метил-1-(2,2-дигідроксіетил)-5-(1-(4-фторфеніл)етилкарбамоїл)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (21-А, 1 мл, 0,23М розчин у суміші 19:1 ацетонітрил:оцтова кислота, отриманий за таким же способом, що і (R)-метил-1-(2,2-дигідроксіетил)-5-(1-(4-фторфеніл)етилкарбамоїл)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат 9-А у відповідності з прикладом 9 з використанням (S)-1-(4-фторфеніл)етанаміну замість (R)-1-(4-фторфеніл)етанаміну) обробляли (1S, 3R)-3-аміноциклопентанолом (62 мг, 0,61 ммоль) та карбонатом калію (34 мг, 0,25 ммоль). Закривали реакційну суміш та нагрівали до 90 °С. Через 60 хвилин охолоджували реакційну суміш, розділяли у сольовому розчині та дихлорметані. Водну фазу тричі екстрагували дихлорметаном та об'єднували об'єднані органічні фази, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт розчиняли у ацетонітрилі (2 мл) та додавали бромід магнію (74 мг, 0,4 ммоль). Повторно закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 100 хвилин реакцію гасили 0,2М НСІ (водн.), суміш розводили сольовим розчином та тричі екстрагували ДХМ. Очищення шляхом ВЕРХ (ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 21. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,42 (шир.s, 1H), 10,45 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,6, 5,5 Гц, 2H), 7,14 (t, J=8,9 Гц, 2H), 5,42 (dd, J=9,6, 4,2 Гц, 1H), 5,15-5,04 (m, 2H), 4,72-4,55 (m, 2H), 4,02 (dd, J=12,7, 9,7 Гц, 1H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,82 (d, J=12,2 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=11,9, 3,3 Гц, 1H), 1,43 (d, J=6,9 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂FN₃O₅: 428,16; експеримент: 428,1.

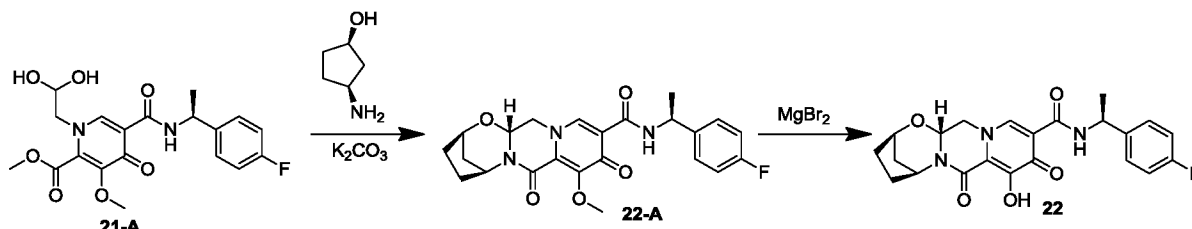
Приклад 22

Одержання сполуки 22

(2R, 5S, 13aR)-N-((S)-1-(4-фторфеніл)етил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



5



Стадії 1 та 2

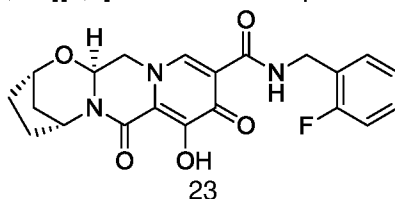
(S)-метил-1-(2,2-дигідроксietил)-5-(1-(4-фторфеніл)етилкарбамоїл)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (21-A, 1 мл, 0,23М розчин у суміші 19:1 ацетонітрил:оцтова кислота) обробляли (1R, 3S)-3-аміноциклопентанолом (52 мг, 0,51 ммоль) та карбонатом калію (31 мг, 0,22 ммоль). Закривали реакційну суміш та нагрівали до 90 °С. Через 60 хвилин охолоджували реакційну суміш, розділяли у сольовому розчині та дихлорметані. Водну фазу тричі екстрагували дихлорметаном та об'єднували об'єднані органічні фракції, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували. Неочищений продукт розчиняли у ацетонітрилі (2 мл) та додавали бромід магнію (91 мг, 0,49 ммоль). Повторно закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 100 хвилин реакцію гасили 0,2М HCl (водн.), суміш розводили сольовим розчином та тричі екстрагували ДХМ. Очищення шляхом ВЕРХ (ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 22. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (шир.s, 1H), 10,45 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,14 (t, J=8,9 Гц, 2H), 5,43 (dd, J=9,6, 4,0 Гц, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,66 (dd, J=12,8, 3,9 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,99 (dd, J=12,6, 9,5 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, J=12,0 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=12,0, 3,0 Гц, 1H), 1,44 (d, J=6,9 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂FN₃O₅: 428,16; експеримент: 428,1.

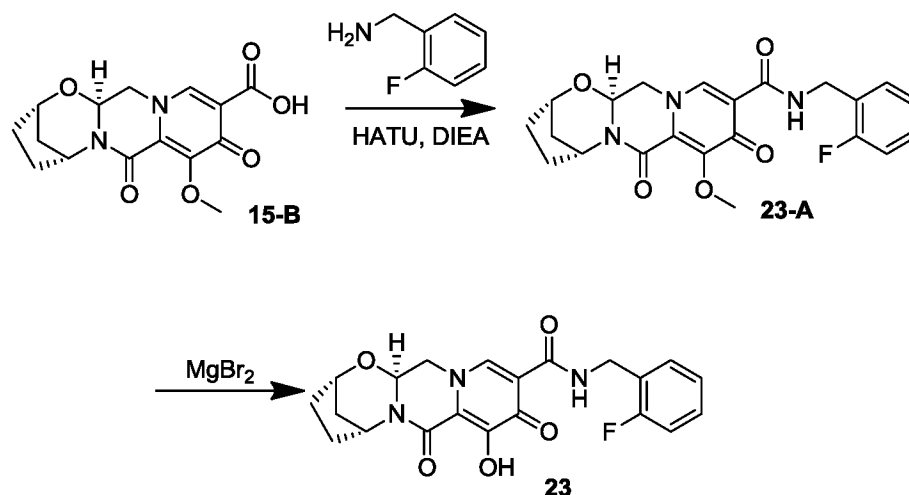
25

Приклад 23

Одержання сполуки 23

(2S, 5R, 13aS)-N-(2-фторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід





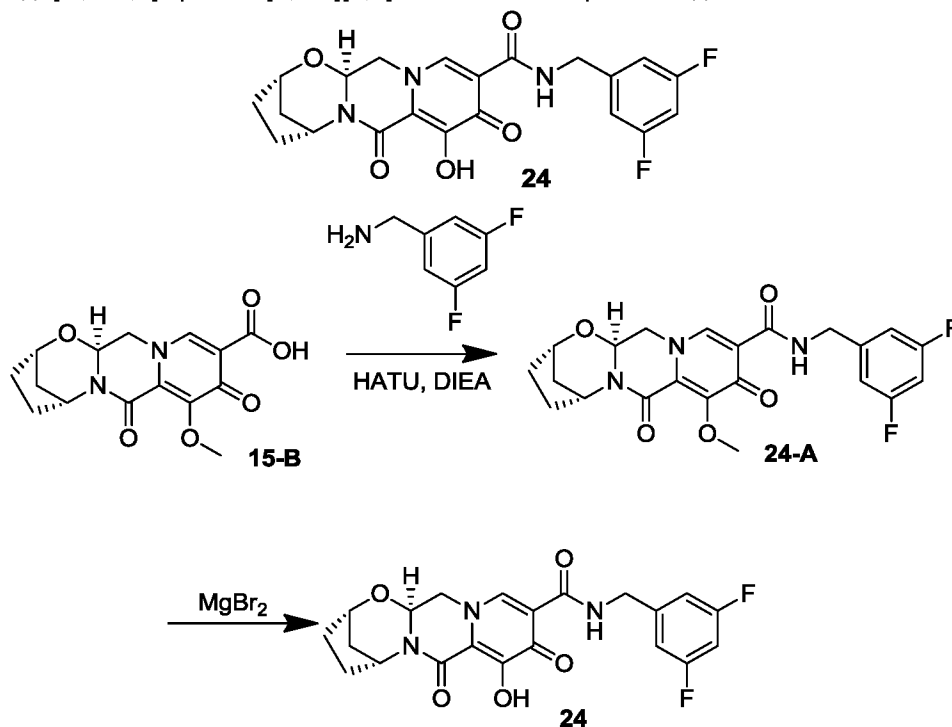
Стадії 1 та 2

5 Сполуку 15-B (41 мг, 0,13 ммоль) обробляли ацетонітрилом (1 мл), (2-фторфеніл)-метанаміном (17 мг, 0,14 ммоль), HATU (67 мг, 0,18 ммоль) і N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (24 мг, 0,19 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години та додавали бромід магнію (47 мг, 0,26 ммоль). Закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 60 хвилин реакцію гасили 0,2М HCl (водн.), суміш розводили сольовим розчином та тричі екстрагували ДХМ. Очищення шляхом ВЕРХ (ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 23. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 5,40-5,32 (m, 1H), 5,29 (t, J=3,5 Гц, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,20-1,96 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,59 (dt, J=12,4, 3,3 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀FN₃O₅: 414,15; експеримент: 414,2.

Приклад 24

Одержання сполуки 24

15 (2S, 5R, 13aS)-N-(3,5-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



Стадії 1 та 2

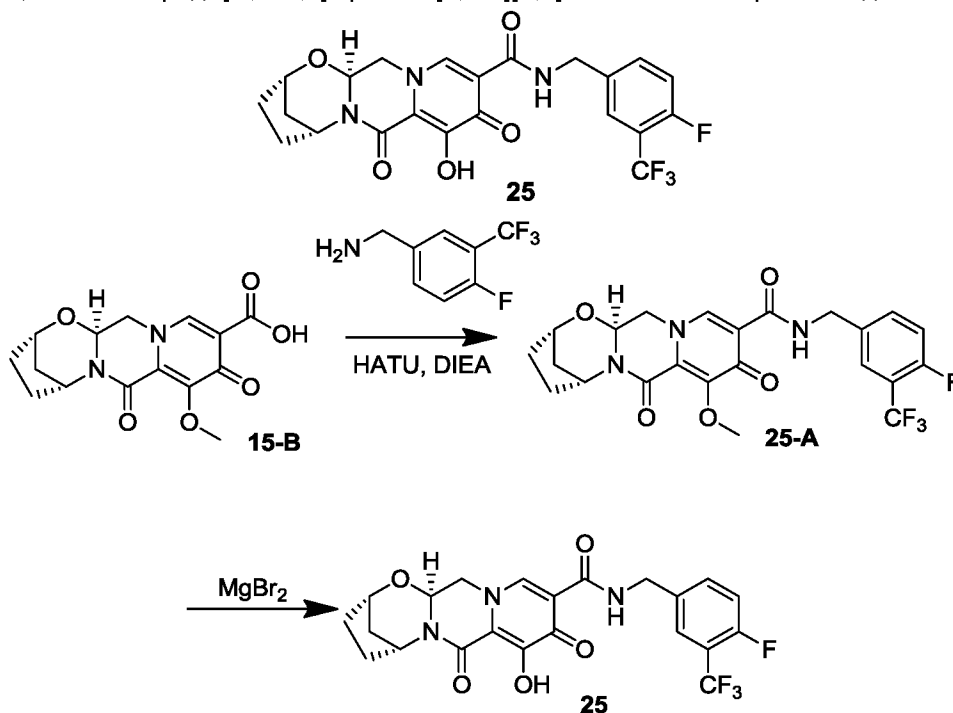
20 15-B (44 мг, 0,14 ммоль) обробляли ацетонітрилом (1 мл), (3,5-дифторфеніл)-метанаміном (32 мг, 0,23 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіном (37 мг, 0,29 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години та додавали бромід магнію (57 мг, 0,31 ммоль). Закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 60 хвилин

реакцію гасили 0,2М НСІ (водн.), суміш розводили сольовим розчином та тричі екстрагували ДХМ. Очищення шляхом ВЕРХ (ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 24. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,82 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,65 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,78-4,41 (m, 3H), 4,32 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,02 (t, J=10,9 Гц, 1H), 2,30-1,97 (m, 4H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,59 (d, J=12,3 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432,14; експеримент: 432,2.

Приклад 25

Одержання сполуки 25

(2S, 5R, 13aS)-N-(4-фтор-3-(трифторметил)бензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



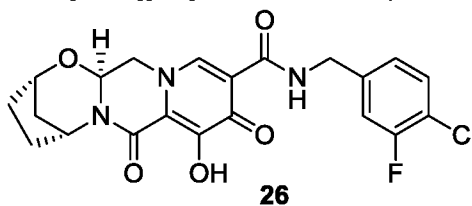
Стадії 1 та 2

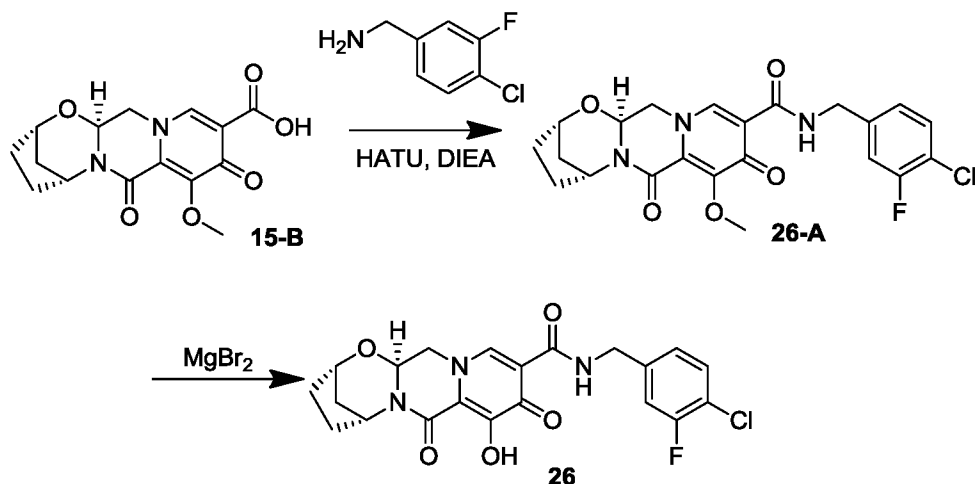
15-В (43 мг, 0,13 ммоль) обробляли ацетонітрилом (1 мл), (4-фтор-3-(трифторметил)феніл)метанаміном (29 мг, 0,15 ммоль), HATU (62 мг, 0,16 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіном (26 мг, 0,20 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години та додавали бромід магнію (62 мг, 0,34 ммоль). Закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 60 хвилин реакцію гасили 0,2М НСІ (водн.), суміш розводили сольовим розчином та тричі екстрагували ДХМ. Очищення шляхом ВЕРХ (ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 25. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,06 (t, J=9,2 Гц, 1H), 5,30 (dd, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65-4,45 (m, 3H), 4,21 (dd, J=12,8, 3,4 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=12,4, 9,7 Гц, 1H), 2,11-1,89 (m, 4H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,53 (dt, J=12,4, 3,2 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₁₉F₄N₃O₅: 482,14; експеримент: 482,2.

Приклад 26

Одержання сполуки 26

(2S, 5R, 13aS)-N-(4-хлор-3-фторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід





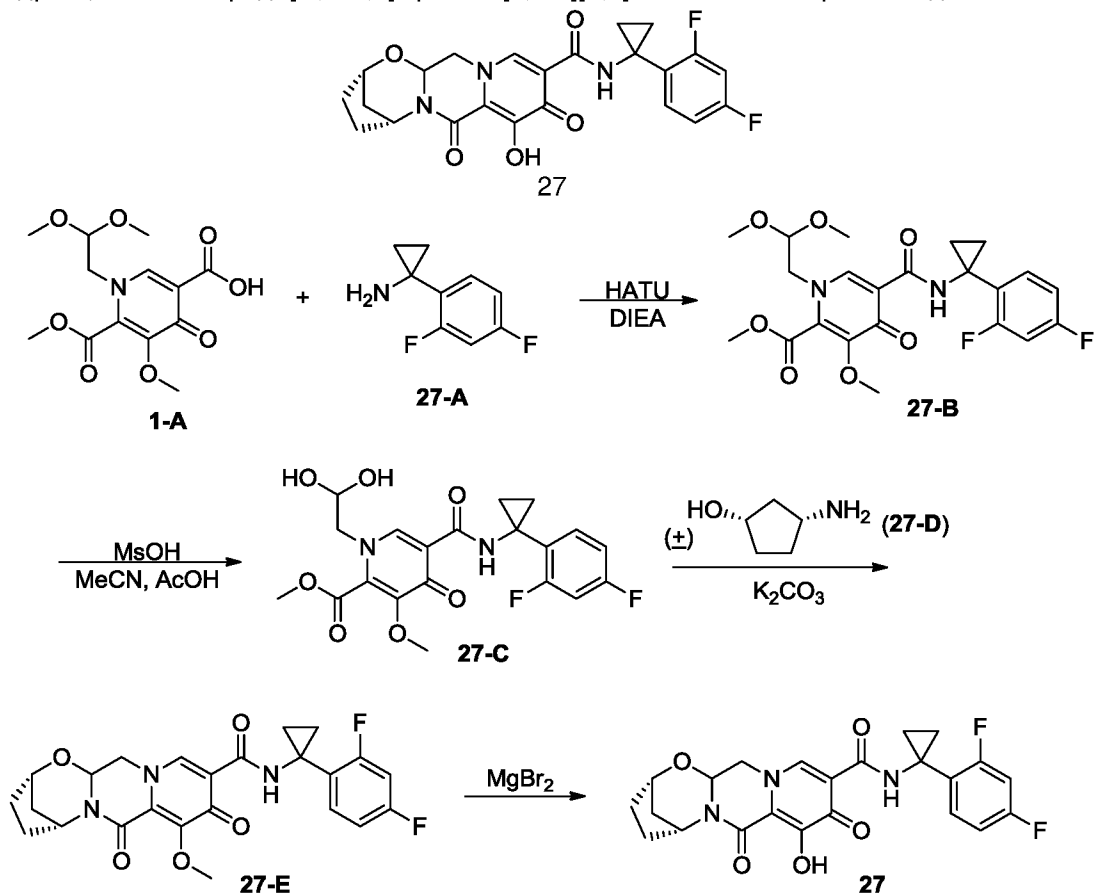
Стадії 1 та 2

Сполуку 15-B (41 мг, 0,13 ммоль) обробляли ацетонітрилом (1 мл), (4-хлор-3-фторфеніл)-метанаміном (40 мг, 0,25 ммоль), HATU (60 мг, 0,16 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіном (28 мг, 0,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години та додавали бромід магнію (48 мг, 0,26 ммоль). Закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 60 хвилин реакцію гасили 0,2М НСІ (водн.), суміш розводили сольовим розчином та тричі екстрагували ДХМ. Очищення шляхом ВЕРХ (ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) приводило до одержання сполуки 26. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,24 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,13-6,90 (m, 2H), 5,30 (dd, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,95 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,11-1,90 (m, 4H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,53 (d, J=12,2 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉ClFN₃O₅: 448,11; експеримент: 448,2.

Приклад 27

Одержання сполуки 27

(2S, 5R)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



Стадія 1

Суспензію сполуки 1-А (1,004 г, 3,19 ммоль), аміну 27-А (688 мг, 3,35 ммоль) та НАТУ (1,453 г, 3,82 ммоль) у CH_2Cl_2 (20 мл) перемішували на бані при 0°C , після чого додавали *N,N*-діізопропілетиламін (DIPEA) (2 мл, 11,48 ммоль). Після витримування впродовж 1 години при 0°C реакційну суміш концентрували з одержанням густого розчину, розводили етилацетатом та промивали водою (x2). Після екстракції водних фракцій етилацетатом (x1) об'єднували органічні фракції, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали на системі CombiFlash (120 г колонка) з використанням гексанів-етилацетату як елюентів. Збирали фракцію, що відповідає основному піку, та концентрували з одержанням 1,082 г (73 %) продукту 27-В. Після збору та концентрування фракції, що відповідає неосновному піку, концентрований залишок розчиняли у CH_2Cl_2 та відфільтровували деякі нерозчинні речовини. Концентрували фільтрат з одержанням 361 мг (24 %) додаткового продукту 27-В. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 467,16; експеримент: 467,1.

Стадії 2 та 3

Сполуку 27-В (81 мг, 0,174 ммоль) розчиняли у суміші (1 мл) ацетонітрилу (22 мл), AcOH (2 мл) та метансульфо кислоти (0,14 мл, 2,16 ммоль) при кімнатній температурі та отриманий розчин перемішували при 65°C впродовж 20 годин.

Після охолодження отриманого розчину до кімнатної температури у розчин додавали аміноспирт 27-Д (50 мг, рацемічна суміш, 0,363 ммоль), K_2CO_3 (50 мг, 0,362 ммоль) та ацетонітрil (2 мл). Отриману суміш перемішували на бані при 65°C впродовж 1 години. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури її підкислювали 1н. HCl (~2 мл), розводили водою (~8 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (x3). Об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4), концентрували та очищали на системі CombiFlash з одержанням 67 мг (82 %) сполуки 27-Е. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (td, J=8,5, 6,5 Гц, 1H), 6,85-6,57 (m, 2H), 5,33 (шир., 1H), 5,26 (dd, J=9,6, 3,9 Гц, 1H), 4,60 (t, J=3,0 Гц, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (dd, J=12,7, 9,6 Гц, 1H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,88-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,31-1,10 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -111,80 (q, J=8,8 Гц, 1F), -112,05 (p, J=7,9 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; експеримент: 472,1.

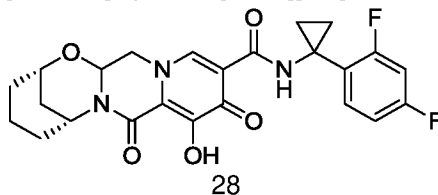
Стадія 4

Суміш сполуки 27-Е (67 мг, 0,142 ммоль) та MgBr_2 (66 мг, 0,358 ммоль) у MeCN (3 мл) перемішували при 50°C впродовж 30 хвилин та охолоджували до 0°C , після чого обробляли 1н. HCl (3 мл). Після розведення суміші водою (~30 мл) продукт екстрагували CH_2Cl_2 (x3) та об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ та ліофілізували з одержанням продукту 27 у вигляді суміші 1:1 з трифтороцтовою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (q, J=8,2 Гц, 1H), 6,91-6,56 (m, 2H), 5,31 (dt, J=14,3, 4,0 Гц, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,22 (dd, J=13,2, 3,9 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,8, 9,3 Гц, 1H), 2,28-1,96 (m, 5H), 1,88 (ddt, J=12,1, 8,6, 3,7 Гц, 1H), 1,71-1,49 (m, 1H), 1,38-1,11 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -76,37 (s, 3F), -111,6 ~ -111,75 (m, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 458,15; експеримент: 458,1.

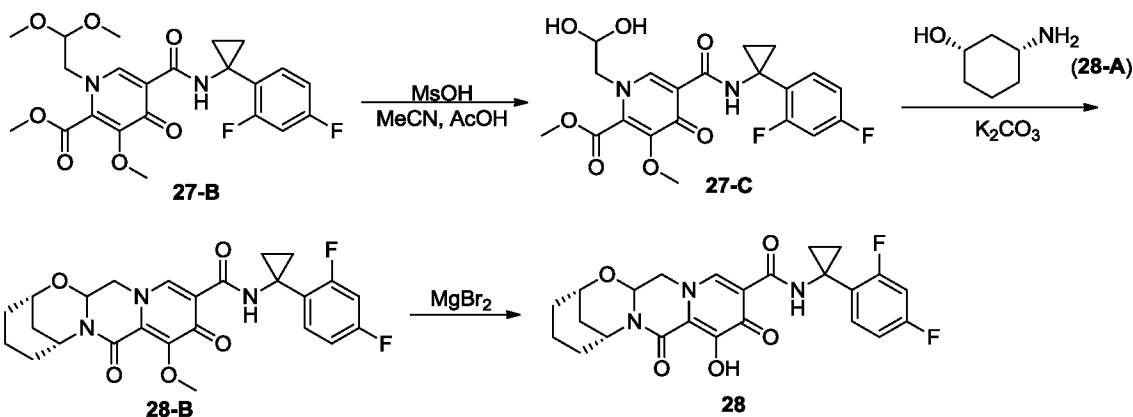
Приклад 28

Одержання сполуки 28

(2S, 6R)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл)-9-гідрокси-8,10-діоксо-3,4,5,6,8,10,14,14a-октагідро-2H-2,6-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазочин-11-карбоксамід



45



Стадії 1 та 2

Сполуку 27-В (87 мг, 0,187 ммоль) розчиняли у суміші (2 мл) ацетонітрилу (22 мл), АсОН (2 мл) та метансульфоїкислоти (0,14 мл, 2,16 ммоль) при кімнатній температурі та отриманий розчин перемішували при 65 °С впродовж 20 годин.

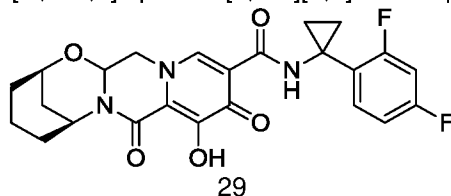
Після охолодження отриманого розчину до кімнатної температури у розчин додавали аміноспирт 28-А (44 мг, рацемічна суміш, 0,382 ммоль) та ацетонітрин (2 мл). Після перемішування отриманої суміші на бані при 65 °С впродовж 30 хвилин додавали K_2CO_3 (41 мг, 0,297 ммоль) та суміш перемішували при 65 °С впродовж 21 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, підкислювали 1н. HCl (~2 мл), розводили водою (~8 мл) та екстрагували CH_2Cl_2 (x3). Об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4), концентрували та очищали шляхом препаративної ВЕРХ та ліофілізували фракцію, яка містить продукт. Після розчинення залишку у етилацетаті розчин промивали насиченим NaHCO_3 (x1), сушили (Na_2SO_4) та концентрували з одержанням 18 мг (20 %) сполуки 28-В у вигляді суміші 1:1 з трифтороцтовою кислотою. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, $J=8,6$, 6,6 Гц, 1H), 6,76 (dddd, $J=21,9$, 11,2, 8,7, 2,3 Гц, 2H), 5,39 (dd, $J=9,6$, 3,7 Гц, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, $J=12,8$, 3,7 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, $J=12,7$, 9,7 Гц, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, $J=19,7$, 9,3, 8,8, 4,4 Гц, 2H), 1,74 (dd, $J=14,6$, 2,5 Гц, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -111,75 (q, $J=8,9$ Гц, 1F), -112,01 (p, $J=7,9$ Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 486,18; експеримент: 486,2.

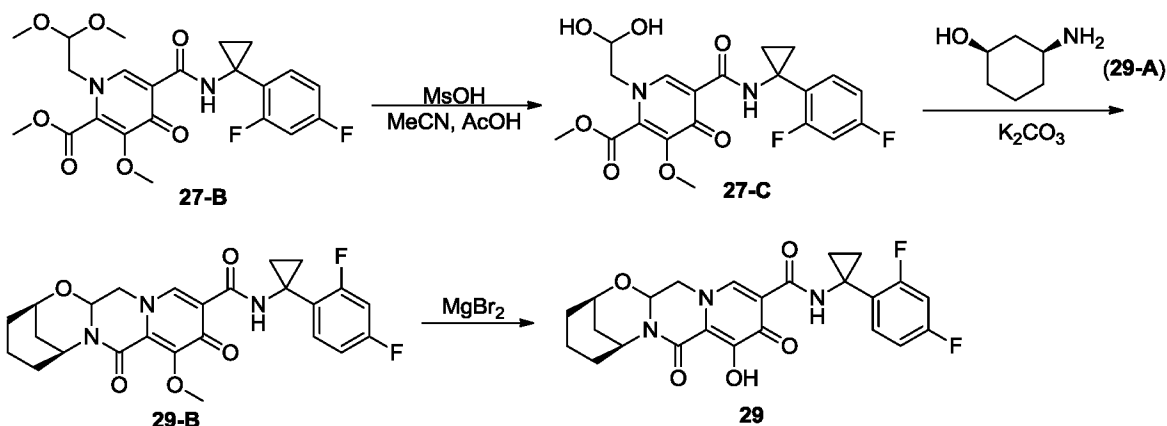
Стадія 3

Сполуку 28-В (18 мг, 0,037 ммоль) обробляли MgBr_2 відповідно до опису стадії 4 синтезу сполуки 27-Е з одержанням сполуки 28. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, $J=8,5$, 6,6 Гц, 1H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, $J=9,9$, 4,0 Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,21 (dd, $J=12,9$, 4,1 Гц, 1H), 3,99 (dd, $J=12,8$, 9,8 Гц, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, $J=16,1$, 5,9 Гц, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,66-1,37 (m, 3H), 1,28 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; експеримент: 472,1.

Приклад 29

Одержання сполуки 29
(2R, 6S)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл)-9-гідрокси-8,10-діоксо-3,4,5,6,8,10,14,14а-октагідро-2Н-2,6-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазоцин-11-карбоксамід





Стадії 1 та 2

5 Сполуку 29-В (13 мг, 14 %) отримували зі сполуки 27-В (87 мг, 0,187 ммоль) та аміноспирту 29-А (45 мг, 0,391 ммоль) аналогічно опису стадії 1 синтезу сполуки 28-В. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 6,76 (dddd, J=21,9, 11,2, 8,7, 2,3 Гц, 2H), 5,39 (dd, J=9,6, 3,7 Гц, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, J=12,8, 3,7 Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,7 Гц, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, J=19,7, 9,3, 8,8, 4,4 Гц, 2H), 1,74 (dd, J=14,6, 2,5 Гц, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -111,75 (q, J=8,9 Гц, 1F), -112,01 (p, J=7,9 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₅H₂₆F₂N₃O₅: 486,18; експеримент: 486,2.

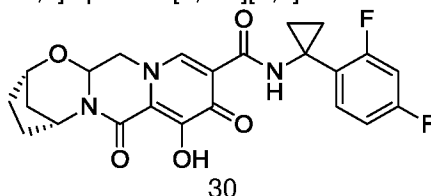
10 Стадія 3

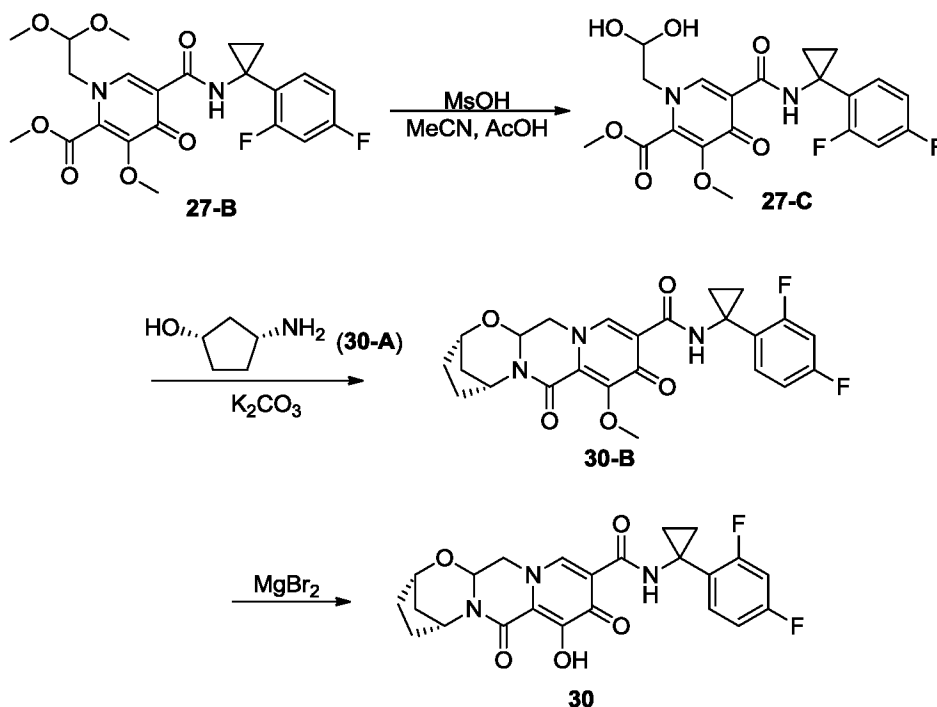
15 Сполуку 29 отримували зі сполуки 29-В аналогічно опису стадії 2 синтезу сполуки 16. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, J=8,5, 6,6 Гц, 1H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, J=9,9, 4,0 Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, J=4,2 Гц, 1H), 4,21 (dd, J=12,9, 4,1 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,8, 9,8 Гц, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, J=16,1, 5,9 Гц, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,66-1,37 (m, 3H), 1,28 (d, J=4,4 Гц, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₄H₂₃F₂N₃O₅: 472,17; експеримент: 472,1.

20 Приклад 30

Одержання сполуки 30

(2S, 5R, 13aS)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід





Стадії 1 та 2

5 Сполуку 27-В (150 мг, 0,322 ммоль) розчиняли у ацетонітрилі (2 мл), АсОН (0,2 мл) та метансульфокислоті (0,007 мл, 0,108 ммоль) при кімнатній температурі та отриманий розчин перемішували при 65 °С впродовж 20 годин. Після охолодження отриманого розчину до кімнатної температури, у розчин додавали аміноспирт 30-А (72,1 мг, хіральний, 0,713 ммоль), K₂CO₃ (89,4 мг, 0,647 ммоль) та ацетонітрил (2 мл). Отриману суміш перемішували на бані при 65 °С впродовж 0,5 години. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури її підкислювали 1н. НСІ (~3 мл), розводили водою (~12 мл) та екстрагували СH₂Сl₂ (x3). Об'єднані екстракти сушили (Na₂SO₄), концентрували та очищали на системі CombiFlash з одержанням 128 мг (84 %) сполуки 30-В. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (td, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 6,85-6,65 (m, 2H), 5,33 (t, J=4,1 Гц, 1H), 5,25 (dd, J=9,5, 3,9 Гц, 1H), 4,61 (d, J=3,4 Гц, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99-3,87 (m, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, J=12,3, 4,1, 2,8 Гц, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -111,79 (q, J=8,8 Гц, 1F), -112,05 (p, J=7,9 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; експеримент: 472,2.

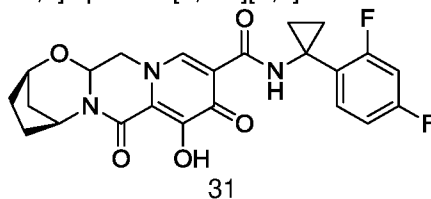
Стадія 3

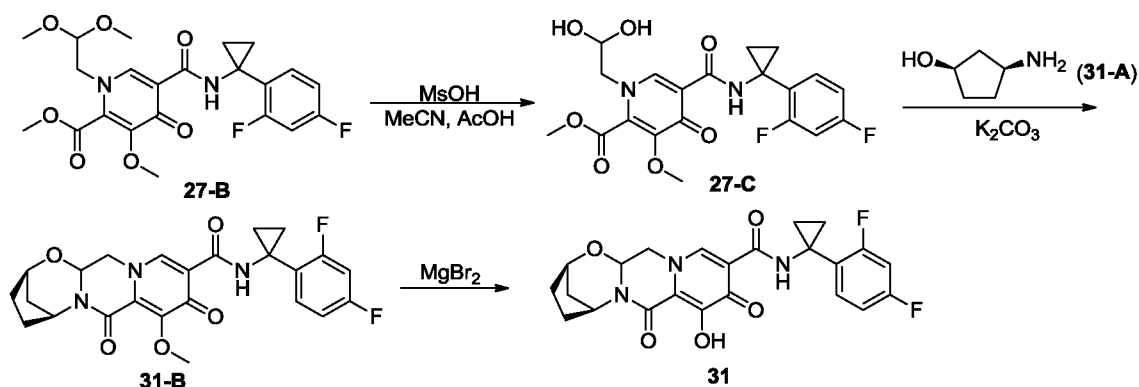
20 Суміш сполуки 30-В (128 мг, 0,272 ммоль) та MgBr₂ (130 мг, 0,706 ммоль) у MeCN (5 мл) перемішували при 50 °С впродовж 30 хвилин та охолоджували до 0 °С, після чого обробляли 1н. НСІ (4 мл). Після розведення суміші водою продукт екстрагували СH₂Сl₂ (x3) та об'єднані екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Продукт очищали на системі CombiFlash з одержанням продукту 30. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,27 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (td, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 6,96-6,54 (m, 2H), 5,36-5,23 (m, 2H), 4,66 (t, J=3,1 Гц, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,94 (dd, J=12,8, 9,4 Гц, 1H), 2,20-1,95 (m, 4H), 1,89 (td, J=11,4, 9,8, 6,7 Гц, 1H), 1,70-1,54 (m, 1H), 1,32-1,15 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -111,87 (q, J=8,9 Гц, 1F), -112,21 (p, J=7,9 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458,15; експеримент: 458,2.

Приклад 31

Одержання сполуки 31

30 (2R, 5S)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід





Стадії 1 та 2

Сполуку 31-B (123 мг, 81 %) отримували зі сполуки 27-B (150 мг, 0,322 ммоль) та аміноспирту 31-A (70,3 мг, 0,695 ммоль) аналогічно опису стадій 1 та 2 синтезу сполуки 30-B. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (td, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 6,91-6,63 (m, 2H), 5,33 (t, J=4,1 Гц, 1H), 5,25 (dd, J=9,5, 3,9 Гц, 1H), 4,61 (d, J=3,4 Гц, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (dd, J=12,7, 9,5 Гц, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, J=12,3, 4,1, 2,8 Гц, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -111,79 (q, J=9,2, 8,7 Гц, 1F), -112,03 (h, J=8,1, 7,5 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; експеримент: 472,1.

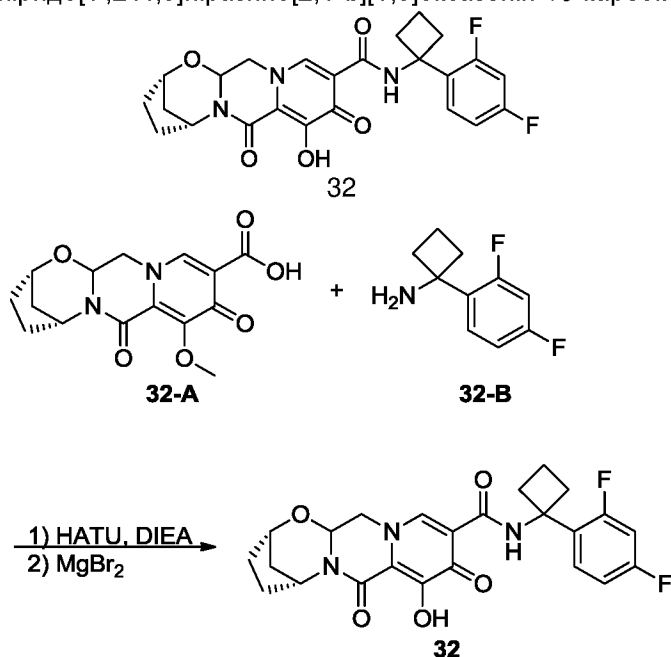
Стадія 3

Сполуку 31 отримували зі сполуки 31-B аналогічно опису стадії 3 синтезу сполуки 30. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,26 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (td, J=8,6, 6,5 Гц, 1H), 6,90-6,56 (m, 2H), 5,32 (dd, J=9,4, 4,1 Гц, 1H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,64 (t, J=3,1 Гц, 1H), 4,11 (dd, J=12,8, 4,0 Гц, 1H), 4,01-3,79 (m, 1H), 2,28-1,95 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,08 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -111,95 (q, J=8,9 Гц, 1F), -112,22 (p, J=7,9 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458,15; експеримент: 458,1.

Приклад 32

Одержання сполуки 32

(2S, 5R)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклобутил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



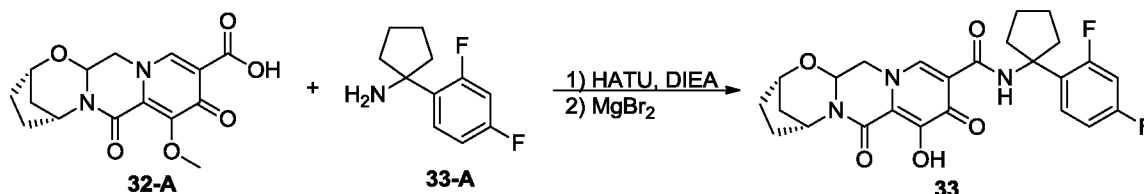
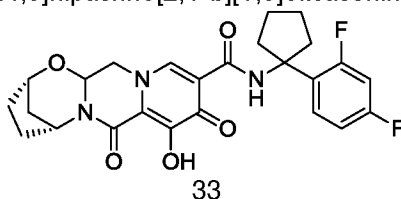
Розчин сполуки 32-A (22,2 мг, 0,069 ммоль), сполуки 32-B (18,7 мг, 0,102 ммоль) та HATU (43 мг, 0,113 ммоль) у CH₂Cl₂ (2 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,075 мл, 0,431 ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш розводили етилацетатом та промивали водою (x2). Після екстракції водних фракцій EA (x1) об'єднували органічні фракції, сушили, концентрували та сушили у вакуумі.

Суміш отриманого вище неочищеного продукту та $MgBr_2$ (35 мг, 0,190 ммоль) у MeCN (2 мл) перемішували на бані при 50 °C впродовж 1 години та охолоджували до 0 °C, після чого обробляли 1н. HCl (~1 мл). Отриманий розчин розводили водою та екстрагували CH_2Cl_2 (x3). Об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Продукт очищали шляхом препаративної ВЕРХ та ліофілізували з одержанням сполуки 32. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,87 (s, 1H), ~9,3 (шир., 1H), 8,35 (s, 1H), 7,50 (td, $J=8,7, 6,3$ Гц, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,72 (ddd, $J=11,2, 8,9, 2,6$ Гц, 1H), 5,48-5,12 (m, 2H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,22 (dd, $J=13,0, 4,1$ Гц, 1H), 3,98 (dd, $J=12,9, 9,4$ Гц, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,33-1,98 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (ddd, $J=12,4, 4,1, 2,7$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CD_3CN) δ -76,39 (s, 3F), -110,50 (q, $J=9,2$ Гц, 1F), -112,65 (p, $J=7,8$ Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $C_{24}H_{24}F_2N_3O_5$: 472,17; експеримент: 472,0.

Приклад 33

Одержання сполуки 33

(2S, 5R)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопентил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід

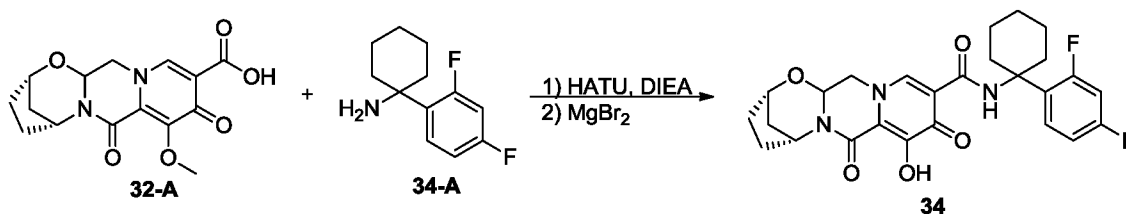
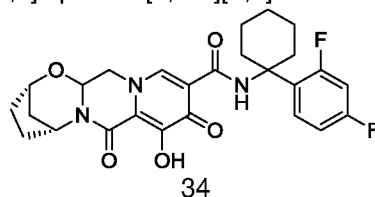


Сполуку 33 отримували зі сполуки 32-А та сполуки 33-А відповідно до опису синтезу сполуки 32. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,70 (s, 1H), ~9,5 (шир., 1H), 8,41 (s, 1H), 7,43 (td, $J=8,9, 6,4$ Гц, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,72 (ddd, $J=11,5, 8,8, 2,6$ Гц, 1H), 5,48-5,18 (m, 2H), 4,68 (t, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=13,0, 4,1$ Гц, 1H), 4,00 (dd, $J=13,0, 9,4$ Гц, 1H), 2,72-2,45 (m, 2H), 2,22-1,96 (m, 6H), 1,96-1,75 (m, 5H), 1,60 (ddd, $J=12,5, 4,1, 2,7$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CD_3CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, $J=9,4$ Гц, 1F), -113,13 (p, $J=8,0$ Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $C_{25}H_{26}F_2N_3O_5$: 486,18; експеримент: 485,9.

Приклад 34

Одержання сполуки 34

(2S, 5R)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклогексил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



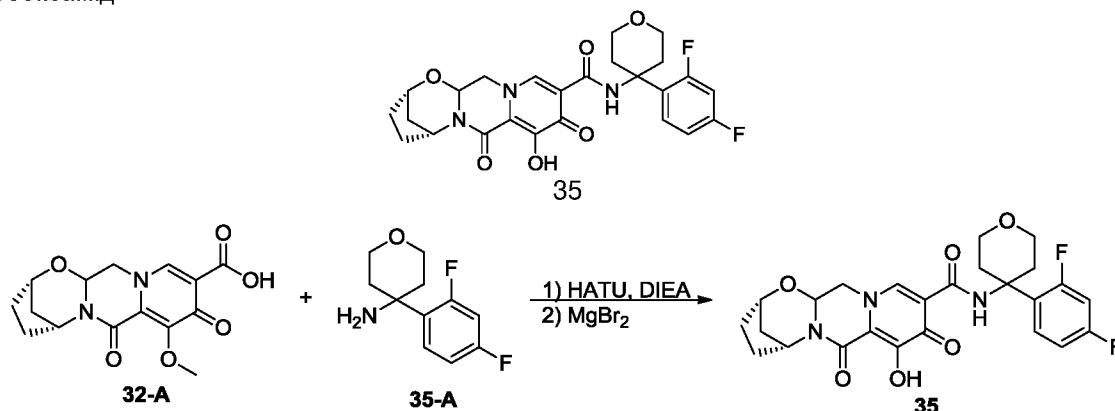
Сполуку 34 отримували зі сполуки 32-А та сполуки 34-А відповідно до опису синтезу сполуки 32. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,83 (s, 1H), ~9,6 (шир., 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (td, $J=9,0, 6,4$ Гц, 1H), 6,97-6,76 (m, 1H), 6,69 (ddd, $J=11,9, 8,8, 2,7$ Гц, 1H), 5,48-5,18 (m, 2H), 4,68 (t, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,28 (dd, $J=13,1, 4,1$ Гц, 1H), 4,03 (dd, $J=13,0, 9,4$ Гц, 1H), 2,60 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 2,29-1,96 (m, 4H), 1,95-1,77 (m, 4H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,61 (ddd, $J=12,5, 4,1, 2,7$ Гц, 1H), 1,30 (шир., 1H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CD_3CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, $J=9,4$ Гц, 1F), -113,13 (p, $J=8,0$ Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $C_{26}H_{28}F_2N_3O_5$: 500,20; експеримент: 500,0.

Приклад 35

Одержання сполуки 35

(2S, 5R)-N-(4-(2,4-дифторфеніл)тетрагідро-2H-піран-4-іл)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід

5



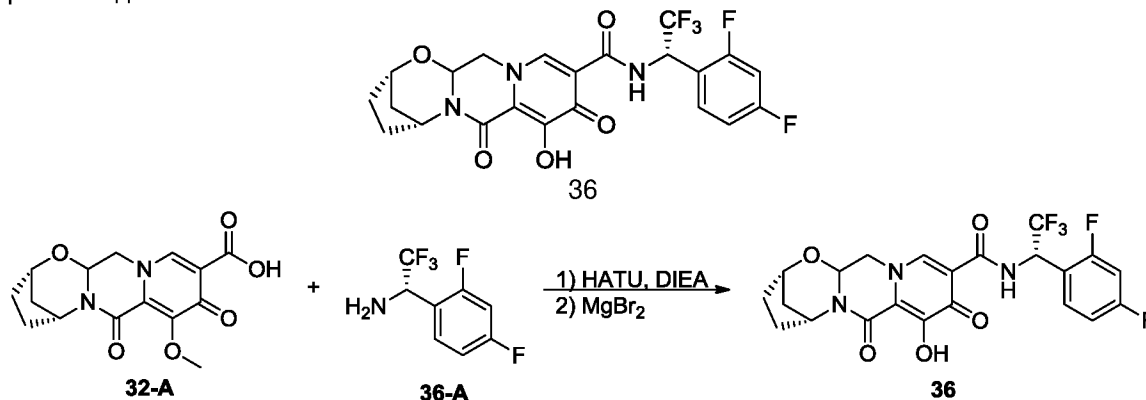
Сполуку 35 отримували зі сполуки 32-A та сполуки 35-A відповідно до опису синтезу сполуки 32. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), ~7,6 (шир., 1H), 7,38 (td, J=9,0, 6,3 Гц, 1H), 6,85 (td, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 6,73 (ddd, J=11,7, 8,6, 2,6 Гц, 1H), 5,32 (dt, J=14,4, 4,0 Гц, 2H), 4,68 (t, J=3,1 Гц, 1H), 4,24 (dd, J=13,0, 3,9 Гц, 1H), 4,11-3,81 (m, 5H), 2,60 (d, J=13,7 Гц, 2H), 2,33-2,17 (m, 2H), 2,18-1,97 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (dt, J=12,5, 3,3 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CD₃CN) δ -76,40 (s, 3F), -108,78 (q, J=10,3, 9,8 Гц, 1F), -112,63 (p, J=8,0 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₅H₂₆F₂N₃O₆: 502,18; експеримент: 502,0.

Приклад 36

Одержання сполуки 36

(2S, 5R)-N-((S)-1-(2,4-дифторфеніл)-2,2,2-трифторетил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід

20



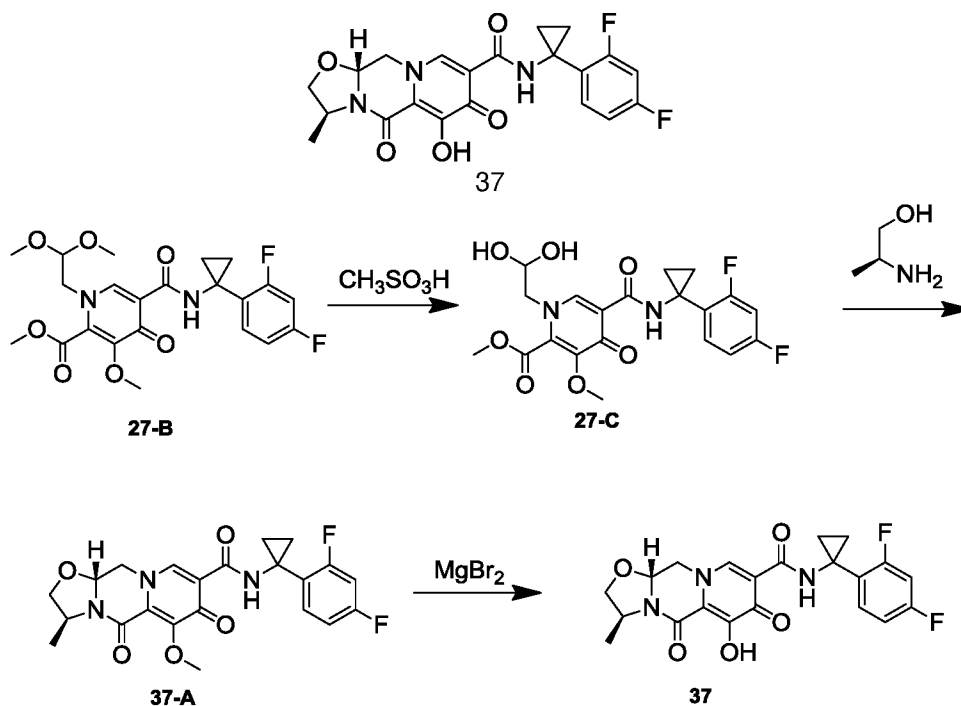
Сполуку 36 отримували зі сполуки 32-A та сполуки 36-A відповідно до опису синтезу сполуки 32. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,31 (d, J=9,4 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65-7,44 (m, 1H), 6,95 (ddd, J=9,6, 5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,92-6,79 (m, 1H), 6,15 (h, J=7,4 Гц, 1H), ~6 (шир., 1H), 5,41 (dd, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 5,31 (t, J=4,0 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,34 (dd, J=12,8, 3,9 Гц, 1H), 4,05 (dd, J=12,9, 9,4 Гц, 1H), 2,26-1,99 (m, 4H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,62 (dt, J=12,6, 3,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -75,23 (t, J=6,9 Гц, 3F), -76,33 (s, 3F), -108,31 (m, 1F), -112,30 (p, J=8,0 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₁₉F₅N₃O₅: 500,12; експеримент: 500,1.

Приклад 37

Одержання сполуки 37

(3S, 11aR)-N-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропіл)-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідрооксазоло[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід

35



Стадія 1

- 5 Метил-5-(1-(2,4-дифторфеніл)циклопропілкарбамоїл)-1-(2,2-диметоксіетил)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (27-В, 0,150 г, 0,32 ммоль) у ацетонітрилі (1,5 мл) та оцтовій кислоті (0,2 мл) обробляли метансульфою (0,05 мл), закривали жовтою кришкою та нагрівали до 70 °С. Через 16 годин охолоджували суміш з одержанням неочищеного розчину метил-5-(1-(2,4-дифторфеніл)-циклопропілкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилату 27-С. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 439; експеримент: 439.

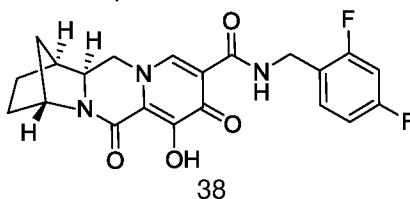
Стадії 2 та 3

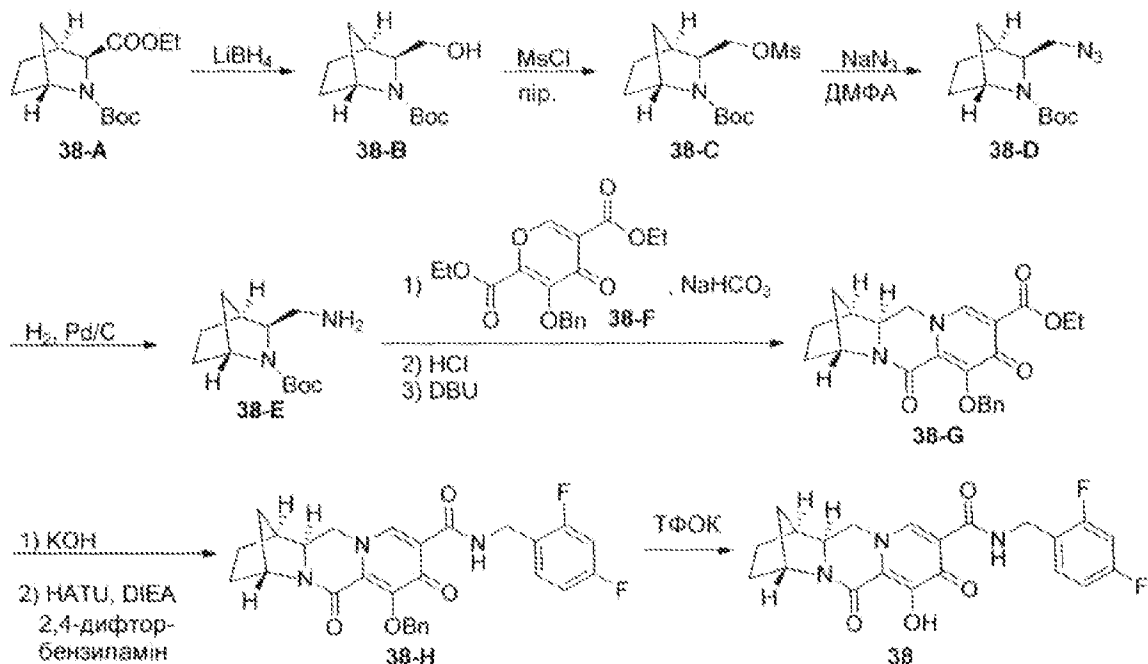
- 15 Метил-5-(1-(2,4-дифторфеніл)-циклопропілкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метоксі-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (27-С, 0,32 ммоль, неочищена суміш, отримана на попередній стадії) розчиняли у ацетонітрилі (1,5 мл) та оцтовій кислоті (0,2 мл). У реакційну суміш додавали (S)-2-амінопропан-1-ол (0,048 г, 0,64 ммоль) та K₂CO₃ (0,088 г, 0,64 ммоль). Закривали реакційну суміш та нагрівали до 70 °С. Через 3 години охолоджували реакційну суміш та додавали бромід магнію (0,081 г, 0,44 ммоль). Повторно закривали суміш та нагрівали до 50 °С. Через 10 хвилин реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали 1н. хлороводневу кислоту (0,5 мл). Потім реакційну суміш розводили MeOH (2 мл). Після фільтрування неочищену речовину очищали шляхом препаративної ВЕРХ (30-70 % ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) з одержанням сполуки 37 у вигляді солі ТФОК. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,31 (s, 1H), 7,62 (td, J=9,2, 8,7, 6,5 Гц, 1H), 7,02-6,78 (m, 2H), 5,53-5,20 (m, 1H), 4,68 (dd, J=12,3, 4,2 Гц, 1H), 4,40 (dq, J=19,1, 6,7 Гц, 2H), 3,98 (dd, J=12,2, 10,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=8,3, 6,3 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,22 (s, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -113,66 - -113,95 (m, 1F), -113,94 - -114,29 (m, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432; експеримент: 432.

Приклад 38

Одержання сполуки 38

- 30 (1S, 4R, 12aR)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

Розчин сполуки 38-A (1562 мг, 5,799 ммоль) (див. приклад 41b у WO 97/05139) у ТГФ (10 мл) перемішували при -78°C , після чого додавали 2,0М LiBH_4 в ТГФ (3,2 мл) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 3 години додатково додавали 2,0М LiBH_4 у ТГФ (3,2 мл) та розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 17,5 години. Після розведення реакційної суміші етилацетатом та повільного додавання води розділяли дві фази та відділену водну фракцію екстрагували етилацетатом (x1). Дві органічні фракції промивали водою (x1), об'єднували, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали на системі CombiFlash (40 г колонка) з використанням гексанів-етилацетату як елюентів з одержанням сполуки 38-B. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,11 (s, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,32 (d, $J=4,1$ Гц, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,28-1,23 (d, $J=10$ Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NO}_3$: 228,16; експеримент: 227,7.

Стадія 2

Розчин сполуки 38-B (589 мг, 2,591 ммоль) та NEt_3 (0,47 мл, 3,369 ммоль) у CH_2Cl_2 (6 мл) перемішували при 0°C , після чого додавали MsCl (0,22 мл, 2,842 ммоль). Після витримання впродовж 1 години при кімнатній температурі суміш розводили етилацетатом та промивали водою (x2). Водні фракції екстрагували етилацетатом (x1) та об'єднували органічні фракції, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали на системі Comb Flash (40 г колонка) з використанням гексанів-етилацетату як елюентів з одержанням сполуки 38-C. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,39-4,28 (m, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,98 (dd, $J=10,0$, 8,7 Гц, 0,6H), 3,86 (t, $J=9,6$ Гц, 0,4H), 3,51 (dd, $J=9,3$, 3,7 Гц, 0,6H), 3,43 (dd, $J=9,3$, 3,6 Гц, 0,4H), 3,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 1,82-1,58 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 9H), 1,41 (d, $J=14,8$ Гц, 1H), 1,31 (s, 0,6H), 1,29 (s, 0,4H).

Стадія 3

У розчин сполуки 38-C (769 мг, 2,518 ммоль) у ДМФА (5 мл) додавали азид натрію (819 мг, 12,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50°C впродовж 15 годин, при 80°C впродовж 5 годин та при 100°C впродовж 19 годин. Реакційну суміш розводили 5 % розчином LiCl та продукт екстрагували етилацетатом (x2). Після промивання органічних фракцій водою (x1) об'єднували дві органічні фракції, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали на системі CombiFlash (40 г колонка) з використанням гексанів-етилацетату як елюентів з одержанням сполуки 38-D. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,61 (dd, $J=12,2$, 3,6 Гц, 0,6H), 3,51 (dd, $J=12,1$, 3,2 Гц, 0,4H), 3,38 (dd, $J=9,4$, 3,4 Гц, 0,6H), 3,26 (dd, $J=9,8$, 3,3 Гц, 0,4H), 3,06 (dd, $J=12,2$, 9,4 Гц, 0,6H), 3,01-2,92 (m, 0,4H), 2,48 (d, $J=5,2$ Гц, 1H), 1,82-1,57 (m, 4H), 1,46 (d, $J=3,0$ Гц, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 0,6H), 1,27-1,23 (m, 0,4H).

Стадія 4

У розчин сполуки 38-D (507 мг, 2,009 ммоль) у етилацетаті (10 мл) та EtOH (10 мл) додавали 10 % Pd/C (52 мг). Реакційну суміш перемішували у атмосфері H_2 впродовж 1,5 години.

Фільтрували суміш через целіт та концентрували фільтрат з одержанням неочищеної сполуки 38-Е. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₂H₂₃N₂O₂: 227,18; експеримент: 226,8.

Стадія 5

5 Суміш неочищеної сполуки 38-Е (206 мг, 0,910 ммоль), сполуки 38-Ф (330 мг, 0,953 ммоль) та NaHCO₃ (154 мг, 1,833 ммоль) у воді (3 мл) та EtOH (3 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 годин. Після розведення реакційної суміші водою та екстракції етилацетатом (x2) промивали екстракти водою (x1), об'єднували, сушили (Na₂SO₄) та концентрували з одержанням неочищеного піридинового продукту.

10 Неочищений залишок (388 мг) розчиняли у CH₂Cl₂ (4 мл) та 4н. HCl у діоксані (4 мл). Через 1,5 години додатково додавали 4н. HCl у діоксані (4 мл) та перемішували впродовж 1 години при кімнатній температурі. Суміш концентрували досуха, випарювали разом з толуолом (x1) та сушили у вакуумі впродовж 30 хвилин.

15 Неочищений залишок та 1,8-діазабіциклоундец-7-ен (DBU) (1,06 мл, 7,088 ммоль) у толуолі (10 мл) перемішували на бані при 110 °С. Через 30 хвилин концентрували суміш та очищали залишок на системі CombiFlash (40 г колонка) з використанням етилацетату - 20 % MeOH/етилацетат як елюенти з одержанням сполуки 38-Г. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 5,53 (d, J=9,9 Гц, 1H), 5,11 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 3,89 (dd, J=12,2, 3,3 Гц, 1H), 3,73 (t, J=12,0 Гц, 1H), 3,59 (dd, J=11,9, 3,3 Гц, 1H), 2,53 (d, J=2,8 Гц, 1H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,55 (d, J=10,0 Гц, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₃H₂₅N₂O₅: 409,18; експеримент: 409,2.

Стадія 6

25 Суміш сполуки 38-Г (232 мг, 0,568 ммоль) у ТГФ (3 мл) та MeOH (3 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали 1н. КОН (3 мл). Через 1 годину реакційну суміш нейтралізували 1н. HCl (~3,1 мл), концентрували та концентрували залишок з толуолом (x3). Після сушки залишку у вакуумі впродовж 30 хвилин суспензію неочищеного залишку, 2,4-дифторбензиламіну (86 мг, 0,601 ммоль) та НАТУ (266 мг, 0,700 ммоль) у CH₂Cl₂ (4 мл) та ДМФА (4 мл) перемішували при 0 °С, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,7 мл, 4,019 ммоль). Через 45 хвилин додатково додавали 2,4-дифторбензиламін (86 мг, 0,559 ммоль), НАТУ (266 мг, 0,700 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,7 мл, 4,019 ммоль) при кімнатній температурі. Через 1,25 години концентрували суміш для видалення більшої частини CH₂Cl₂, розводили етилацетатом та промивали 5 % LiCl (x2). Після екстракції водних фракцій етилацетатом (x1) об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом CombiFlash (40 г колонка) з використанням етилацетату - 20 % MeOH/етилацетат як елюенти з одержанням сполуки 38-Н. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,48 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 4H), 6,87-6,75 (m, 2H), 5,39 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5,15 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,68-4,53 (m, 2H), 3,97 (dd, J=12,5, 3,4 Гц, 1H), 3,77 (t, J=12,2 Гц, 1H), 3,55 (dd, J=12,1, 3,3 Гц, 1H), 2,53 (d, J=3,1 Гц, 1H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,59-1,42 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,17 (q, J=7,6 Гц, 1F), -114,79 (q, J=8,6 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₂₆F₂N₃O₄: 506,19; експеримент: 506,2.

Стадія 7

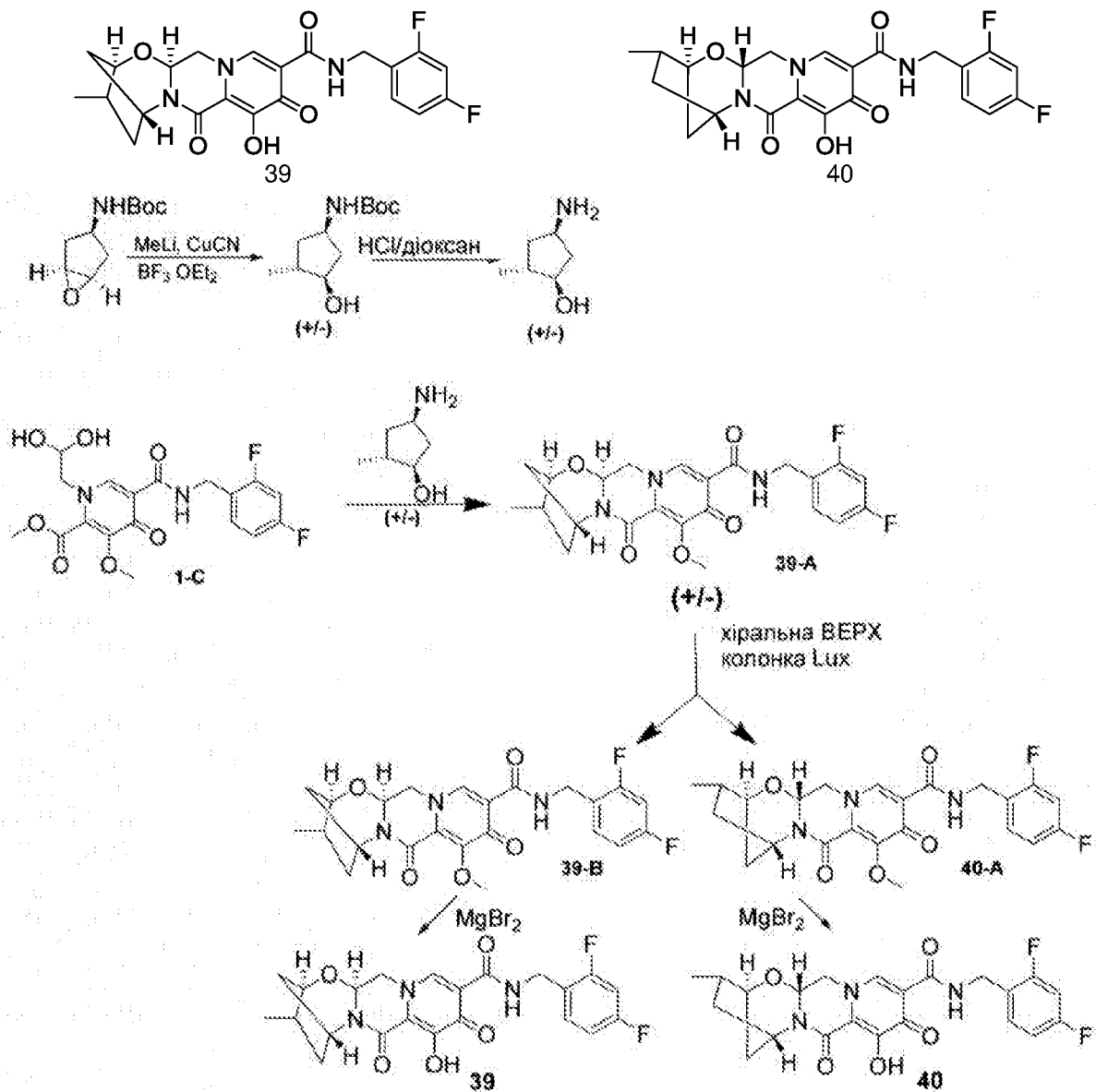
40 Сполуку 38-Н (240 мг, 0,475 ммоль) розчиняли у ТФОК (3 мл) при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин та концентрували розчин. Залишок очищали на системі CombiFlash (40 г колонка) з використанням CH₂Cl₂-20 % MeOH у CH₂Cl₂ як елюенти. Після концентрування зібраних фракцій, що містять продукт, залишок розтирали у MeCN (~2 мл) при 0 °С впродовж 15 хвилин, відфільтровували тверді речовини та промивали MeCN. Зібрані тверді речовини сушили у вакуумі з одержанням сполуки 38.

45 Концентрували фільтрат, а залишок розчиняли у MeCN (~1 мл) та воді (~1 мл) при нагріванні. Розчин повільно охолоджували до кімнатної температури, а потім на льодяній бані впродовж 15 хвилин. Відфільтровували тверді речовини та промивали MeCN та сушили у вакуумі з одержанням додаткової кількості сполуки 38. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 6,86-6,73 (m, 2H), 4,90 (d, J=2,5 Гц, 1H), 4,71-4,53 (m, 2H), 4,07 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,90-3,67 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,28 (m, 1F), -114,74 (m, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉F₂N₃O₄: 416,14; експеримент: 416,3.

Приклади 39 та 40

Одержання сполук 39 та 40

60 (2R, 3S, 5R, 13aS)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гідрокси-3-метил-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід 39 та (2S, 3R, 5S, 13aR)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гідрокси-3-метил-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід 40



Стадія 1

Ціанід міді (I) (290 мг, 3,27 ммоль) суспендували у 3,3 мл ТГФ та охолоджували до -78 °С. По краплях додавали 1,6М розчин MeLi (4,1 мл, 6,56 ммоль) у діетиловому ефірі, реакційний розчин залишали нагріватися до кімнатної температури на 2 години та повторно охолоджували до -78 °С. По краплях додавали трет-бутил-(1R, 3R, 5S)-6-оксабіцикло[3.1.0]гексан-3-ілкарбамат (330 мг, 1,66 ммоль) у 3,3 мл ТГФ, потім комплекс діетилового ефіру та трифториду бору (0,25 мл, 1,99 ммоль), залишали нагріватися до -30 °С на 30 хвилин та перемішували при температурі від -35 до -25 °С впродовж однієї години. Потім реакційний розчин нагрівали до кімнатної температури та реакцію гасили сумішшю насиченого NH₃(водн.)/NH₄(водн.), екстрагували EtOAc, промивали сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом SGC (0-10 % EtOH/ДХМ) з одержанням рацемату трет-бутил-(1S, 3S, 4S)-3-гідрокси-4-метилцикло-пентилкарбамату. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,16 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (q, J=4,3 Гц, 1H), 3,65 (q, J=7,0 Гц, 1H), 2,23 (dt, J=14,0, 7,0 Гц, 1H), 1,98 (dt, J=13,3, 7,0 Гц, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (t, J=7,0 Гц, 1H), 0,91 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Стадія 2

У розчин трет-бутил-(1S, 3S, 4S)-3-гідрокси-4-метилциклопентилкарбамату (182 мг, 0,85 ммоль) у 3 мл діоксану додавали 3 мл HCl/діоксан (4M, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, концентрували та двічі переганяли з толуолом з одержанням рацемату (1S, 2S, 4S)-4-аміно-2-метилциклопентанолу.

Стадія 3

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксietил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-С, 310 мг, 0,75 ммоль), рацемат (1S, 2S, 4S)-4-аміно-2-метилциклопентанолу (115 мг, 0,76 ммоль) та карбонат калію (232 мг, 1,68 ммоль) поміщали у суміш 3,8 мл ацетонітрилу/0,2 мл оцтової кислоти та перемішували при 90 °С впродовж 2 годин, після чого реакційну суміш розділяли у ДХМ та сольовому розчині, водну фазу екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом SGC (0-10 % EtOH/ДХМ) з одержанням проміжної сполуки 39-А.

Стадія 4

Проміжну сполуку 39-А (190 мг) розділяли шляхом хіральної препаративної ВЕРХ на колонці Lux Cellulose-2 з використанням 9:1 ACN:MeOH як елюенту з одержанням проміжних сполук 39-В (перший елюйований пік) та 40-А (другий елюйований пік) у формах, збагачених окремими енантіомерами. Проміжна сполука 39-В: (абсолютну стереохімію підтверджували шляхом рентгенівської кристалографії) Хіральна ВЕРХ час утримання = 3,98 хвилини (Lux Cellulose-2 IC, 150 × 4,6 мм, 2 мл/хвил. 9:1 ACN:MeOH). Проміжна сполука 40-А: (абсолютну стереохімію підтверджували шляхом рентгенівської кристалографії) Хіральна ВЕРХ час утримання = 6,35 хвилини (Lux Cellulose-2 IC, 150 × 4,6 мм, 2 мл/хвил. 9:1 ACN:MeOH).

Стадія 5а

У розчин проміжної сполуки 39-В (83 мг, 0,18 ммоль) у 2 мл ацетонітрилу додавали бромід магнію (68 мг, 0,37 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 1 години, підкислювали 10 % водної HCl, розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-10 % EtOH/ДХМ) з одержанням сполуки 39. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, J=9,5, 4,1 Гц, 1H), 5,28 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,23 (d, J=23,0 Гц, 2H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,5 Гц, 1H), 3,72 (q, J=7,0 Гц, 1H), 2,51 (dq, J=13,7, 6,8, 6,1 Гц, 1H), 2,15 (ddd, J=14,7, 8,3, 2,3 Гц, 1H), 1,94 (d, J=12,7 Гц, 1H), 1,77 (ddd, J=12,7, 4,0, 2,9 Гц, 1H), 1,61 (dt, J=14,6, 5,2 Гц, 2H), 1,24 (t, J=7,0 Гц, 1H), 1,09 (d, J=7,2 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,2.

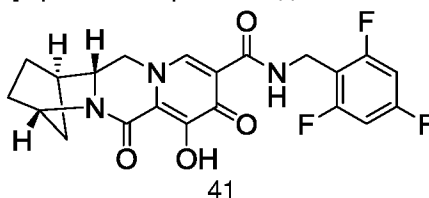
Стадія 5b

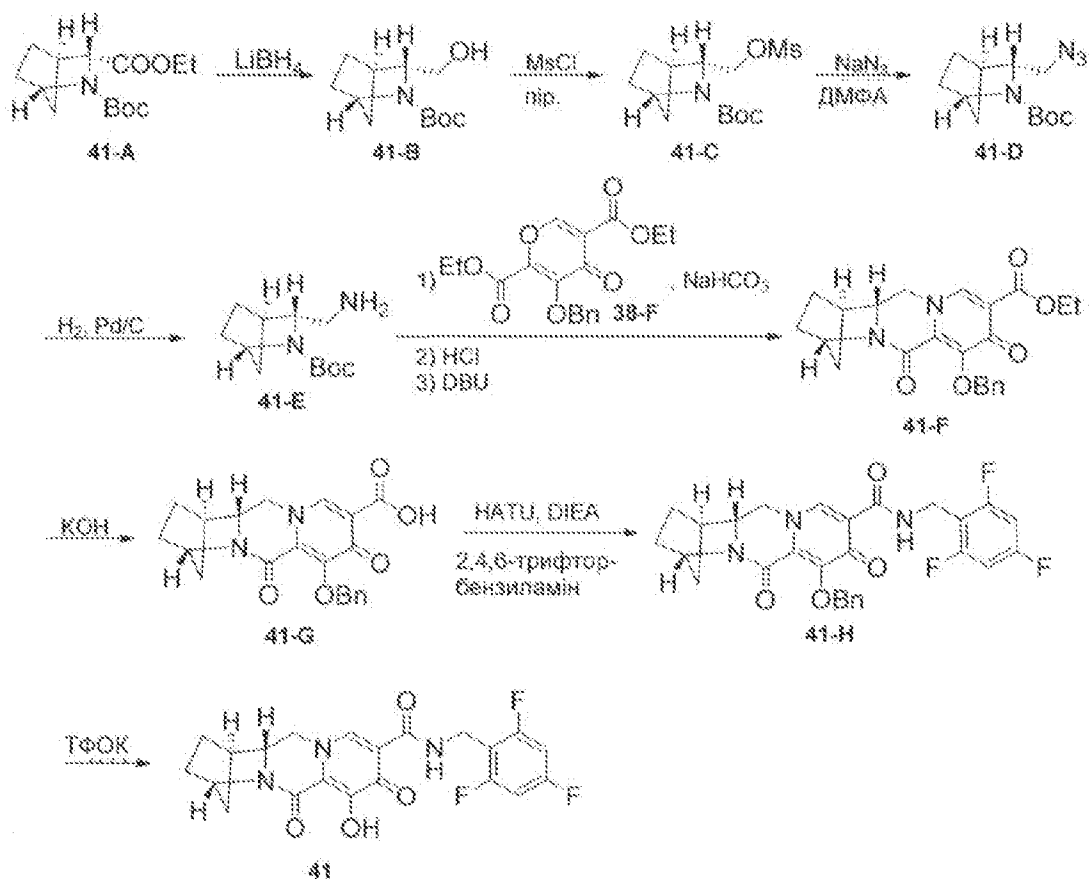
У розчин проміжної сполуки 40-А (70 мг, 0,15 ммоль) у 2 мл ацетонітрилу додавали бромід магнію (59 мг, 0,32 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 1 години, підкислювали 10 % водною HCl, розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом хроматографії на силікагелі (0-10 % EtOH/ДХМ) з одержанням сполуки 40. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, J=9,5, 4,1 Гц, 1H), 5,28 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,23 (d, J=23,0 Гц, 2H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,5 Гц, 1H), 3,72 (q, J=7,0 Гц, 1H), 2,51 (dq, J=13,7, 6,8, 6,1 Гц, 1H), 2,15 (ddd, J=14,7, 8,3, 2,3 Гц, 1H), 1,94 (d, J=12,7 Гц, 1H), 1,77 (ddd, J=12,7, 4,0, 2,9 Гц, 1H), 1,61 (dt, J=14,6, 5,2 Гц, 2H), 1,24 (t, J=7,0 Гц, 1H), 1,09 (d, J=7,2 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; експеримент: 446,2.

Приклад 41

Одержання сполуки 41

(1R, 4S, 12aR)-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

Розчин 41-A (2020 мг, 7,463 ммоль) (отриманого за допомогою того ж способу, що і 38-A) у ТГФ (14 мл) перемішували при 0°C , після чого додавали $2,0\text{M LiBH}_4$ у ТГФ (7,5 мл, 15 ммоль). Після перемішування отриманої суміші при КТ впродовж 21 години її охолоджували до 0°C та розводили ЕА, потім для гасіння повільно додавали воду. Після розділення двох фаз водну фракцію екстрагували ЕА (x1) та промивали дві органічні фракції водою (x1), об'єднували, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали на системі CombiFlash (120 г колонка) з використанням гексанів-ЕА як елюентів з одержанням сполуки 41-B. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NO}_3$: 172,10; експеримент: 171,95.

Стадія 2

У 100 мл круглодонну колбу поміщали реагент 41-B (1,6 г, 7,05 ммоль) та триетиламін (0,94 г, 9,3 ммоль) у ДХМ (20 мл). У реакційну суміш додавали метансульфонілхлорид (0,91 г, 8,0 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Суміш розводили ЕА (100 мл) та промивали водою (2x). Водні фракції екстрагували ЕА (1x) та об'єднували органічні фракції, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали на системі Combi Flash (120 г колонка, використовували картридж) з використанням гексанів-ЕА як елюентів з одержанням сполуки 41-C. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 306; експеримент: 306.

Стадія 3

У 100 мл круглодонну колбу поміщали реагент 41-C (2,1 г, 6,9 ммоль) та азид натрію (2,3 г, 34,5 ммоль) у ДМФА (10 мл). Потім реакційну суміш перемішували при 100°C впродовж ночі. Суміш розводили ЕА (100 мл) та промивали водою (2x). Водні фракції екстрагували ЕА (1x) та об'єднували органічні фракції, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали на системі Combi Flash (120 г колонка, використовували картридж) з використанням гексанів-ЕА як елюентів з одержанням сполуки 41-D. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 253; експеримент: 253.

Стадія 4

У розчин (продукт N_2) реагенту 41-D (1,3 г) у ЕА (20 мл) та ЕтОН (20 мл) додавали Pd/C (130 мг). Суміш перемішували у атмосфері H_2 впродовж 3 годин. Суміш фільтрували через целіт та концентрували фільтрат з одержанням сполуки 41-E. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 227; експеримент: 227.

Стадія 5

У 100 мл круглодонну колбу поміщали реагент 41-Е (1,05 г, 4,62 ммоль) та реагент 38-Ф (1,6 г, 4,62 ммоль) у етанолі (20 мл). У реакційну суміш додавали бікарбонат натрію (0,77 г, 9,2 ммоль) у воді (20 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж

5 ночі. Суміш розводили ЕА (100 мл) та промивали водою (2х). Водні фракції екстрагували ЕА (1х) та об'єднували органічні фракції, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Неочищений продукт (2,4 г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 556; експеримент: 556.

У 100 мл круглодонну колбу поміщали неочищений продукт, отриманий при попередній взаємодії, у 4н. розчині HCl /діоксан (24,7 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після концентрування проміжну сполуку (2,1 г) та DBU (3,27 г, 21,5 ммоль) у толуолі (30 мл) нагрівали до 110 °С при перемішуванні впродовж 1 години. Після концентрування залишок очищали на системі CombiFlash (120 г колонка) з використанням гексанів-етилацетату як елюентів з одержанням сполуки 41-Ф. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 409; експеримент: 409.

Стадія 6

У 100 мл круглодонну колбу поміщали реагент 41-Ф (0,5 г, 1,22 ммоль) у ТГФ (5 мл) та MeOH (5 мл). У реакційну суміш додавали 1н. KOH (3,7 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш підкислювали шляхом додавання 1н. HCl (3,7 мл), концентрували для видалення більшої частини органічних розчинників та екстрагували EtOAc (2х). Об'єднували органічні шари, сушили (Na_2SO_4) та концентрували з одержанням сполуки 41-Г.

Стадія 7

У 100 мл круглодонну колбу поміщали реагент 41-Г (0,14 г, 0,37 ммоль), (2,4,6-трифторфеніл)метанамін (0,12 г, 0,73 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,24 г, 1,84 ммоль) та NATU (0,28 г, 0,74 ммоль) та розчиняли у ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили ЕА (100 мл) та промивали насиченим NaHCO_3 (2х), насиченим NH_4Cl (2х) та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 41-Н. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 524,5; експеримент: 524,5.

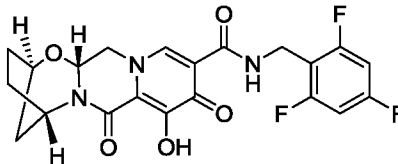
Стадія 8

У 50 мл круглодонну колбу поміщали реагент 41-Н (0,13 г, 0,25 ммоль) у ТФОК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc-MeOH з одержанням сполуки 41. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,61 (s, 1H), 10,70-10,01 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,65 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,65 (dd, J=6,1, 2,4 Гц, 2H), 4,07 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,93-3,58 (m, 2H), 2,67 (d, J=3,1 Гц, 1H), 2,08-1,41 (m, 7H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,22 (d, J=11,6 Гц, 1F), -111,04 - -112,79 (m, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 434; експеримент: 434.

Приклад 42

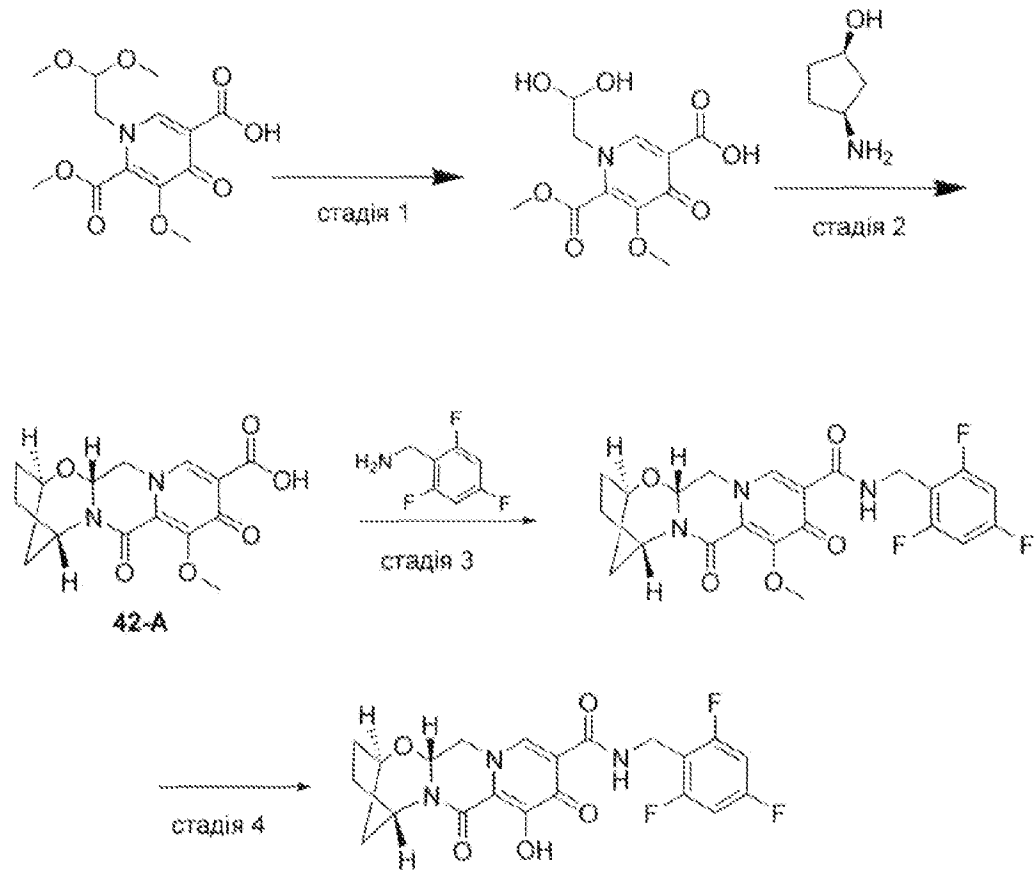
Одержання сполуки 42

(2R, 5S, 13aR)-8-гідрокси-7,9-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



42

45



Стадія 1

1-(2,2-диметоксіетил)-5-метокси-6-(метоксикарбоніл)-4-оксо-1,4-дигідропіридин-3-карбонову кислоту (3,15 г, 10 ммоль) у ацетонітрилі (36 мл) та оцтовій кислоті (4 мл) обробляли метансульфою (0,195 мл, 3 ммоль) та поміщали на баню при 75 °С. Реакційну суміш перемішували впродовж 7 годин, охолоджували та зберігали при -10 °С впродовж 3 днів, потім повторно нагрівали до 75 °С впродовж ще 2 годин. Отриману речовину охолоджували та використовували неочищеною на наступній стадії.

Стадія 2

Неочищену реакційну суміш, отриману на стадії 1 (20 мл, 4,9 ммоль), перенесли у колбу, яка містить (1R, 3S)-3-аміноциклопентанол (0,809 г, 8 ммоль). Суміш розводили ацетонітрилом (16,8 мл), обробляли карбонатом калію (0,553 г, 4 ммоль) та нагрівали до 85 °С. Через 2 години реакційну суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та перемішували впродовж ночі. Додавали 0,2М HCl (50 мл) та прозорий жовтий розчин екстрагували дихлорметаном (2 × 150 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували та концентрували з одержанням 1,49 г світло-помаранчевої твердої речовини. Перекристалізація з суміші дихлорметан:гексани приводила до одержання цільової проміжної сполуки 42-A: РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; експеримент: 321,3.

Стадія 3

Проміжну сполуку 42-A (0,225 г, 0,702 ммоль) та (2,4,6-трифторфеніл)-метанамін (0,125 г, 0,773 ммоль) суспендували у ацетонітрилі (4 мл) та обробляли N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (0,183 мл, 1,05 ммоль). У отриману суспензію додавали гексафторфосфат (диметиламіно)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]тріазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метанамінію (НАТУ, 0,294 г, 0,774 ммоль). Через 1,5 години неочищену реакційну суміш використовували на наступній стадії. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₁F₃N₃O₅: 464,14; експеримент: 464,2.

Стадія 4

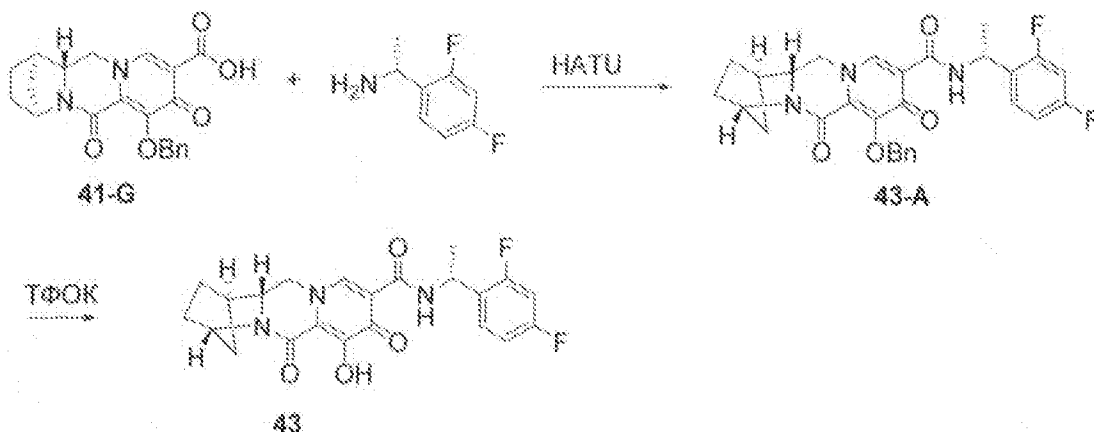
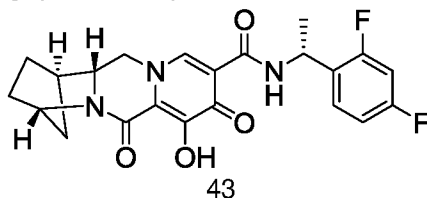
У неочищену реакційну суміш, отриману на попередній стадії, додавали MgBr₂ (0,258 г, 1,40 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 10 хвилин, підкислювали 10 % водною HCl та двічі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом хроматографії на силікагелі (EtOH/дихлорметан), потім шляхом ВЕРХ (суміш ACN/H₂O, що містить 0,1 % модифікатору

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

Приклад 43

Одержання сполуки 43

(12aR)-N-((R)-1-(2,4-дифторфеніл)етил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



Стадія 1

У 100 мл круглодонну колбу поміщали реагент 41-G (0,14 г, 0,37 ммоль), (R)-1-(2,4-дифторфеніл)етанамін (0,12 г, 0,74 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (0,24 г, 1,84 ммоль) та HATU (0,28 г, 0,74 ммоль) та розчиняли у ДХМ (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили ЕА (100 мл) та промивали насиченим NaHCO_3 (2x), насиченим NH_4Cl (2x) та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-ЕтОAc з одержанням сполуки 43-А. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 520; експеримент: 520.

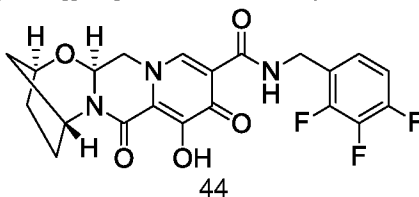
Стадія 2

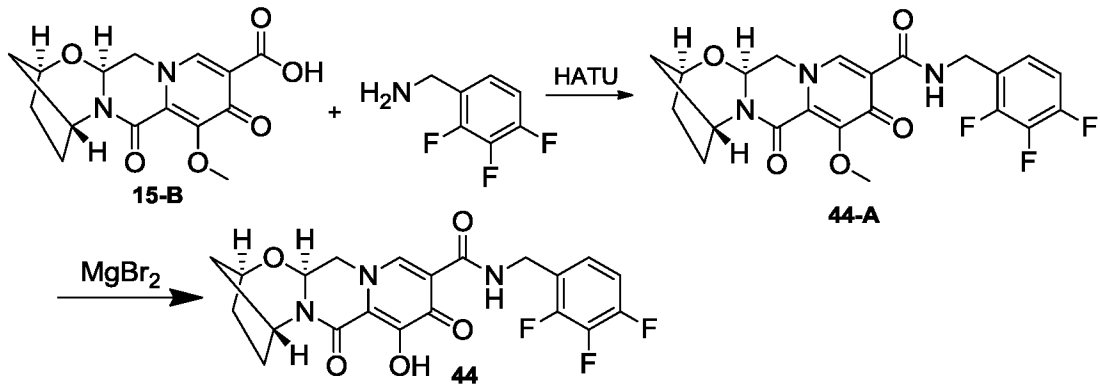
У 50 мл круглодонну колбу поміщали реагент 43-А (0,14 г, 0,27 ммоль) у ТФОК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищену речовину очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням ЕтОAc-МеОН з одержанням сполуки 43. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99-6,62 (m, 2H), 5,64-5,32 (m, 1H), 4,90 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,93-3,63 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,08-1,40 (m, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -113,09 (m, 1F), -115,01 (m, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 430; експеримент: 430.

Приклад 44

Одержання сполуки 44

(13aS)-8-гідрокси-7,9-діоксо-N-(2,3,4-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід





Стадія 1

Сполуку 15-B (40 мг, 0,12 ммоль) поміщали у 1 мл ацетонітрилу та обробляли 2,3,4-трифторбензиламіном (29 мг, 0,18 ммоль), HATU (53 мг, 0,14 ммоль), N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (20 мг, 0,16 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, після чого аналіз РХМС вказував на повне вичерпування сполуки 15-B та утворення проміжної сполуки 44-A. Реакційну суміш використовували на наступній стадії.

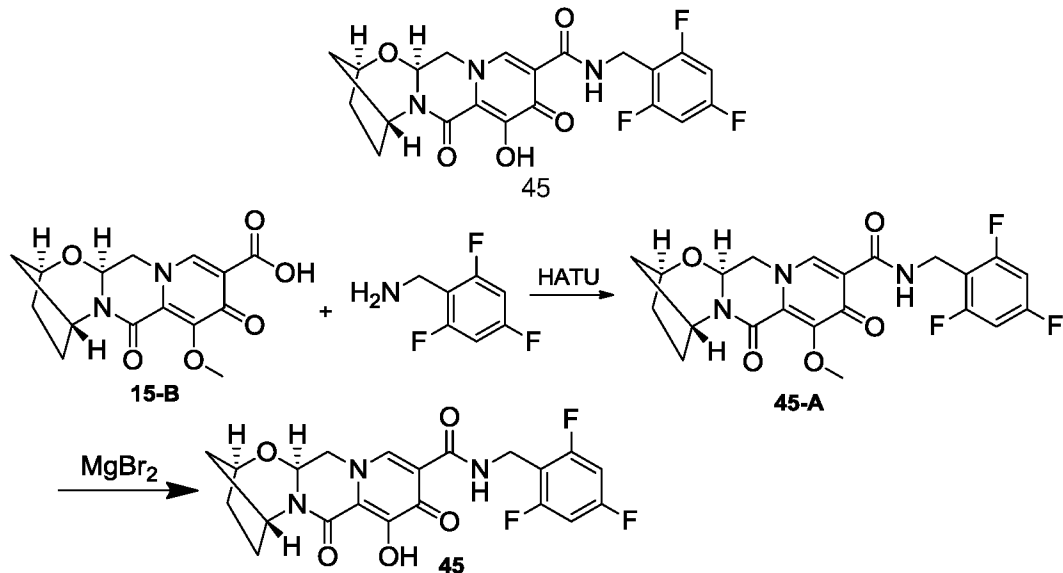
Стадія 2

У неочищений реакційний розчин, отриманий на попередній стадії, додавали $MgBr_2$ (63 мг, 0,34 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж однієї години, підкислювали 10 % водною HCl , розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали шляхом ВЕРХ (суміш ACN/H_2O , що містить 0,1 % модифікатора ТФОК) з одержанням сполуки 44. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,45 (s, 1H), 10,38 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,27 (q, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,16 (q, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,42 (dd, $J=9,5, 4,0$ Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,76-4,47 (m, 4H), 4,01 (dd, $J=12,8, 9,7$ Гц, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,55 (dt, $J=12,2, 2,9$ Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ розрахунок для $C_{21}H_{19}F_3N_3O_5$: 450,13; експеримент: 450,2.

Приклад 45

Одержання сполуки 45

(13aS)-8-гідрокси-7,9-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



Стадія 1

Сполуку 15-B (38 мг, 0,12 ммоль) поміщали у 1 мл ацетонітрилу та обробляли 2,4,6-трифторбензиламіном (34 мг, 0,21 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль), N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (23 мг, 0,18 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, після чого аналіз РХМС вказував на повне вичерпування сполуки 15-B та утворення проміжної сполуки 45-A. Реакційну суміш використовували на наступній стадії.

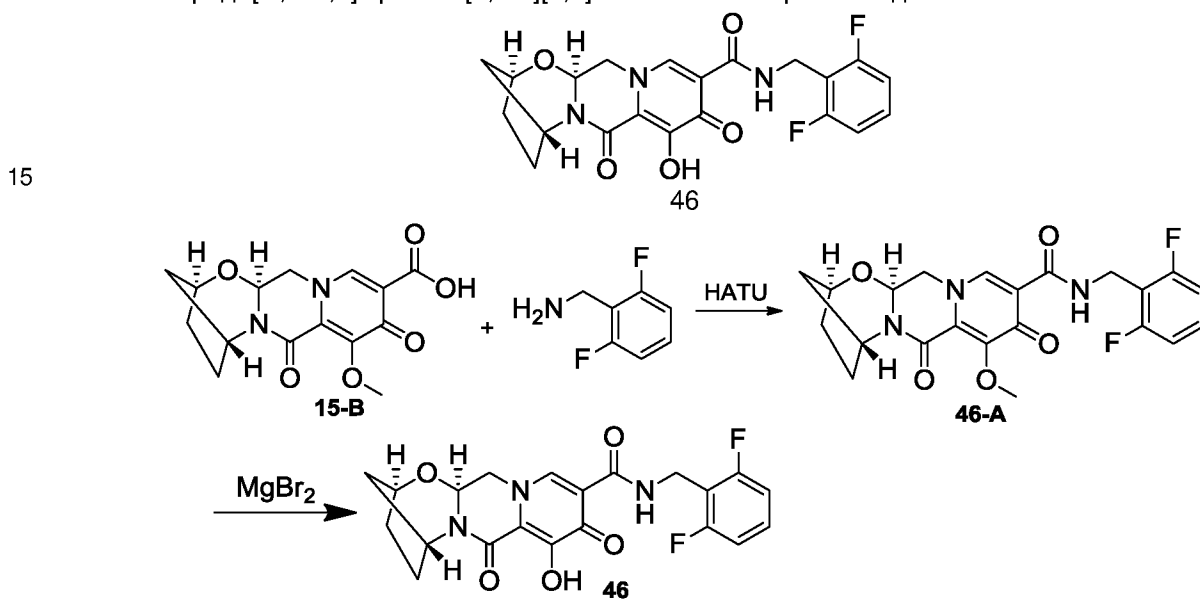
Стадія 2

У неочищений реакційний розчин, отриманий на попередній стадії, додавали $MgBr_2$ (55 мг, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж однієї години, підкислювали 10 % водною HCl , розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали шляхом ВЕРХ (суміш ACN/H_2O , яка містить 0,1 % модифікатора ТФОК) з одержанням сполуки 45. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,37 (s, 1H), 10,37-10,25 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,14 (t, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,37 (dd, $J=9,5, 4,0$ Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66-4,40 (m, 4H), 3,95 (dd, $J=12,8, 9,6$ Гц, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,50 (dt, $J=11,8, 3,2$ Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ розрахунок для $C_{21}H_{19}F_3N_3O_5$: 450,13; експеримент: 450,2.

Приклад 46

Одержання сполуки 46

(13aS)-N-(2,6-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



Стадія 1

20 Сполуку 15-В (38 мг, 0,12 ммоль) поміщали у 1 мл ацетонітрилу та обробляли 2,6-дифторбензиламіном (19 мг, 0,14 ммоль), HATU (56 мг, 0,15 ммоль), N,N -діізопропілетиламіном (DIPEA) (20 мг, 0,15 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 90 хвилин, після чого аналіз РХМС вказував на повне вичерпування сполуки А та утворення проміжної сполуки 46-А. Реакційну суміш використовували на наступній стадії.

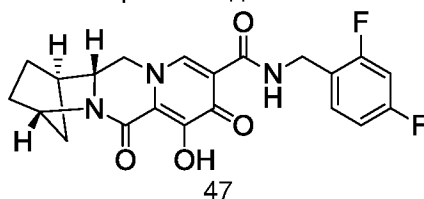
Стадія 2

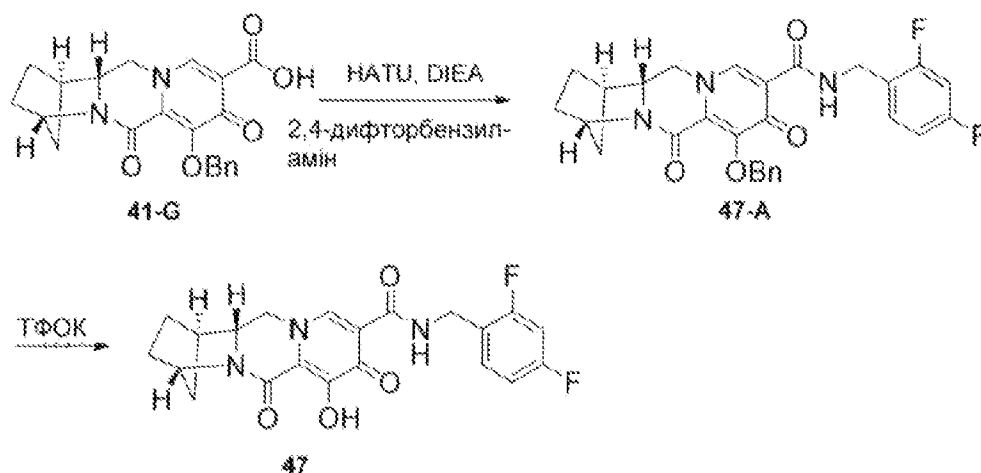
25 У неочищений реакційний розчин, отриманий на попередній стадії, додавали $MgBr_2$ (50 мг, 0,27 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж однієї години, підкислювали 10 % водною HCl , розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та очищали шляхом ВЕРХ (суміш ACN/H_2O , яка містить 0,1 % модифікатора ТФОК) з одержанням сполуки 46. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,37 (s, 1H), 10,33-10,26 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,05 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,37 (dd, $J=9,5, 4,1$ Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66-4,45 (m, 4H), 3,95 (dd, $J=12,7, 9,6$ Гц, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,50 (dt, $J=12,2, 3,5$ Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ розрахунок для $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 432,14; експеримент: 432,2.

Приклад 47

Одержання сполуки 47

35 (1R, 4S, 12aR)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

Неочищену кислоту 41-G (0,45 г, 1,18 ммоль), 2,4-дифторбензиламін (0,35 г, 2,44 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,79 г, 6,11 ммоль) та HATU (0,93 г, 2,44 ммоль) розчиняли у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили EA (100 мл) та промивали насиченим NaHCO_3 (2x), насиченим NH_4Cl (2x) та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 47-A. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 506; експеримент: 506.

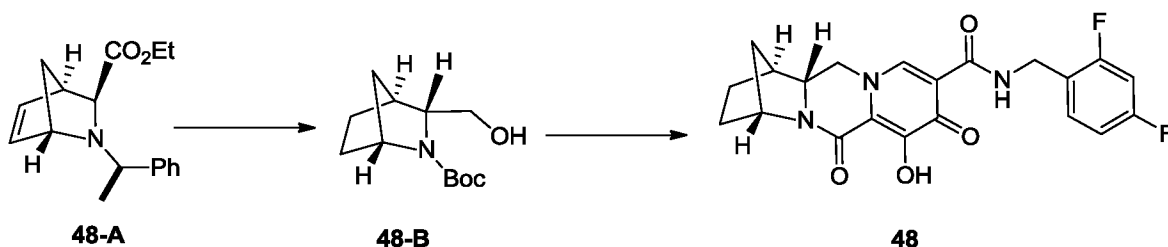
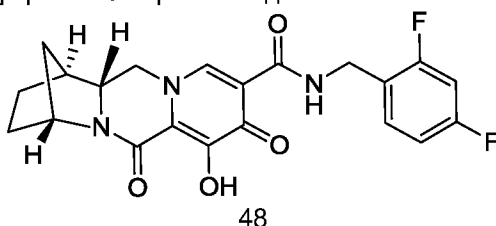
Стадія 2

У 50 мл круглодонну колбу поміщали реагент 47-A (0,5 г, 0,99 ммоль) у ТФОК (6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc-МеОН з одержанням сполуки 47. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60-7,29 (m, 1H), 6,95-6,58 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,02-3,54 (m, 3H), 2,68 (d, J=3,1 Гц, 1H), 2,00-1,40 (m, 8H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,31 (d, J=8,0 Гц, 1F), -114,77 (d, J=8,4 Гц, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 416; експеримент: 416.

Приклад 48

Одержання сполуки 48

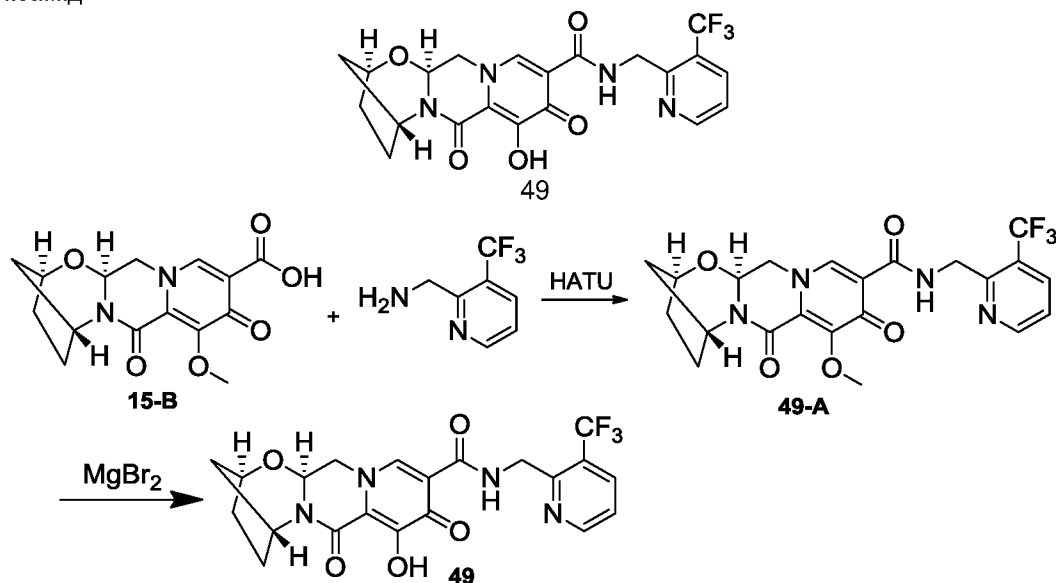
(1S, 4R, 12aS)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



Сполуку 48-В отримували аналогічно сполуці 55-Н у прикладі 55 шляхом заміни сполуки 55-А на сполуку 48-А. Сполуку 48 отримували відповідно до опису способу одержання сполуки 38 у прикладі 38 шляхом заміни сполуки 38-В на сполуку 48-В. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,79 (s, 1H), 10,44 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 6,86-6,74 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 1,92-1,68 (m, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,3 (m, 1F), -114,8 (m, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 416,14; експеримент: 416,07.

Приклад 49
 Одержання сполуки 49
 (2S, 5R, 13aS)-8-гідрокси-7,9-діоксо-N-((3-(трифторметил)піридин-2-іл)метил)-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід

5



Стадія 1

10 Сполуку 15-B (44 мг, 0,14 ммоль) поміщали у 1 мл ацетонітрилу та обробляли (3-(трифторметил)піридин-2-іл)метанаміном (38 мг, 0,18 ммоль, сіль HCl), HATU (69 мг, 0,18 ммоль), N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (0,07 мл, 0,40 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, після чого аналіз РХМС вказував на повне вичерпування сполуки 15-B та утворення проміжної сполуки 49-A. Реакційну суміш

15

використовували на наступній стадії.

Стадія 2

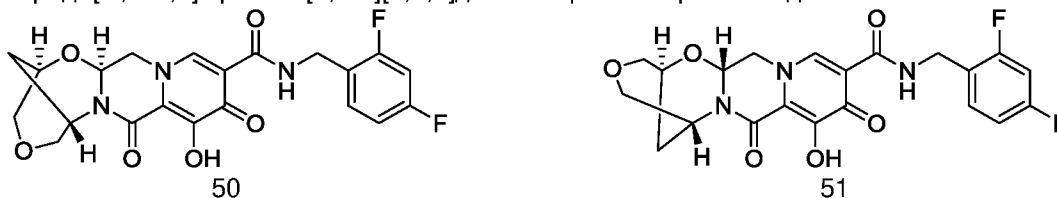
У неочищений реакційний розчин, отриманий на попередній стадії, додавали $MgBr_2$ (51 мг, 0,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °C впродовж 90 хвилин, підкислювали 10 % водною HCl, розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над $MgSO_4$, фільтрували, концентрували та розтирали з метанолом, потім з діетиловим ефіром з одержанням сполуки 49. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 10,80-10,70 (m, 1H), 8,83 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J=7,7, 5,2 Гц, 1H), 5,43 (dd, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 4,67 (dd, J=12,9, 4,0 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, J=12,6, 9,8 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, J=12,1 Гц, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для $C_{21}H_{20}F_3N_4O_5$: 465,14; експеримент: 465,2.

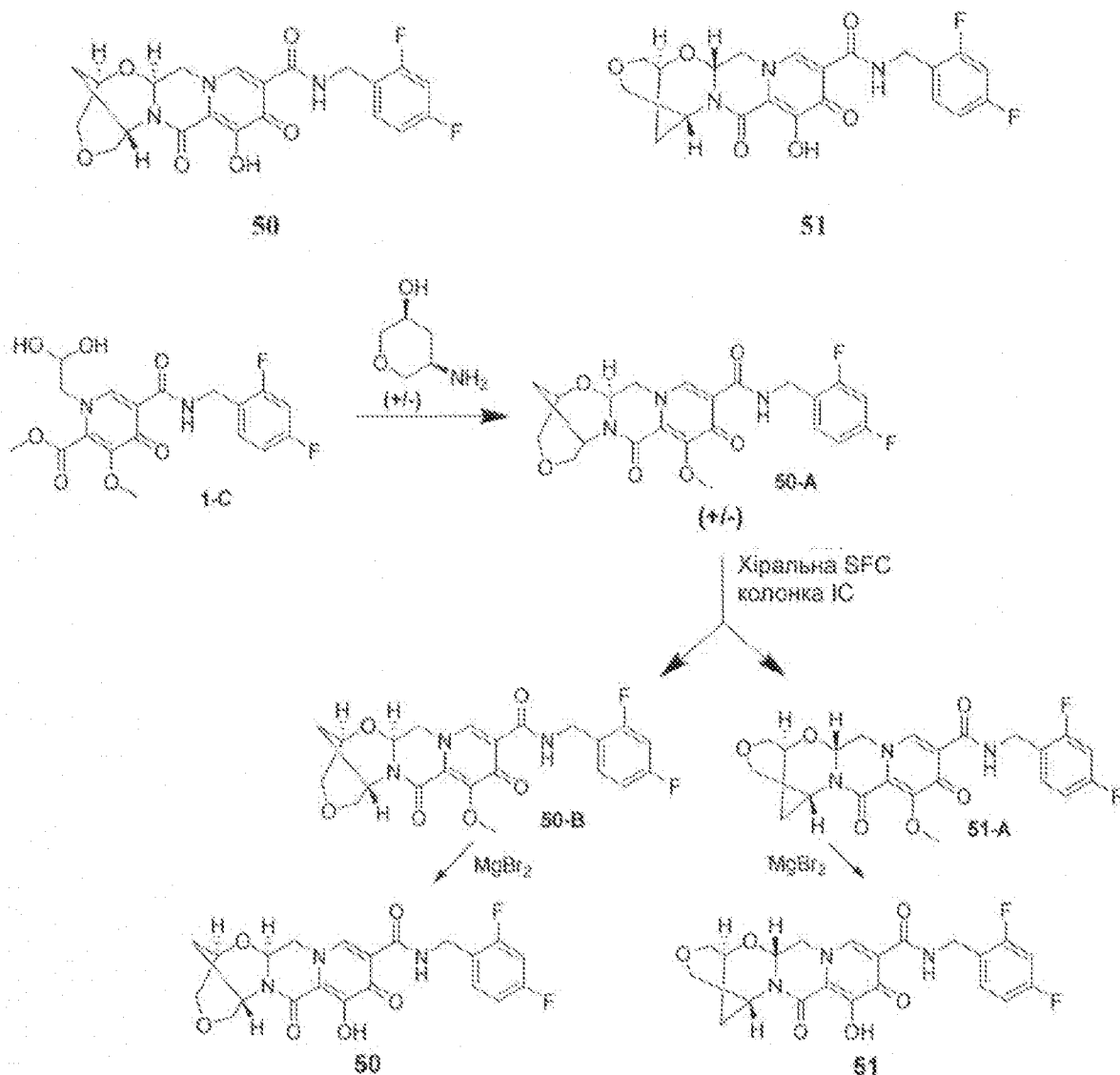
25

Приклади 50 та 51

Одержання сполук 50 та 51

N-(2,4-дифторбензил)-9-гідрокси-8,10-діоксо-2,3,5,6,8,10,14,14а-октагідро-2,6-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,6,3]діоксазопин-11-карбоксамід 50 та 51





Стадія 1

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоїл)-1-(2,2-дигідроксіетил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбоксилат (1-С, 392 мг, 0,95 ммоль) (приклад 87), рацемат цис-5-амінотетрагідро-2Н-піран-3-олу (WO 2012/145569, Bennett, B. L. et al., подана 20 квітня 2012 року) (112 мг, 0,95 ммоль) та карбонат калію (134 мг, 0,97 ммоль) поміщали у суміш 3,8 мл ацетонітрилу/0,2 мл оцтової кислоти та перемішували при 90 °С впродовж 90 хвилин, після чого реакційну суміш розділяли у ДХМ та сольовому розчині, водну фазу екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом SGC (0-10 % EtOH/ДХМ) з одержанням проміжної сполуки 50-А.

Стадія 2

Проміжну сполуку 50-А (40 мг) розділяли шляхом хіральної SFC на колонці Chiralpak IC з використанням 10 % ДМФА у надкритичному діоксиді вуглецю як елюенту з одержанням проміжних сполук 50-В (перший елюований пік) та 51-А (другий елюований пік) у формах, збагачених окремими енантіомерами. Проміжна сполука 50-В: (абсолютна стереохімія невідома) Хіральна ВЕРХ час утримання = 11,48 хвилини (Chiralpak IC, 150 × 4,6 мм, 1 мл/хвил. MeOH). Проміжна сполука 51-А: (абсолютна стереохімія невідома) Хіральна ВЕРХ час утримання = 14,35 хвилини (Chiralpak IC, 150 × 4,6 мм, 1 мл/хвил. MeOH).

Стадія 3а

У розчин проміжної сполуки 50-В (10,5 мг, 0,02 ммоль, абсолютна стереохімія невідома) у 1 мл ацетонітрилу додавали бромід магнію (12 мг, 0,06 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 1 години, підкислювали 10 % водною HCl, розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом ВЕРХ (суміш ACN/H₂O, яка містить 0,1 %

модифікатору ТФОК) з одержанням сполуки 50. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,47 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, $J=8,6, 8,2$ Гц, 1H), 6,81 (q, $J=8,7, 8,0$ Гц, 2H), 6,41 (dd, $J=10,0, 3,6$ Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, $J=12,4, 10,2$ Гц, 1H), 3,88 (t, $J=11,8$ Гц, 2H), 2,27 (dt, $J=13,3, 3,1$ Гц, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448,40; експеримент: 448,2.

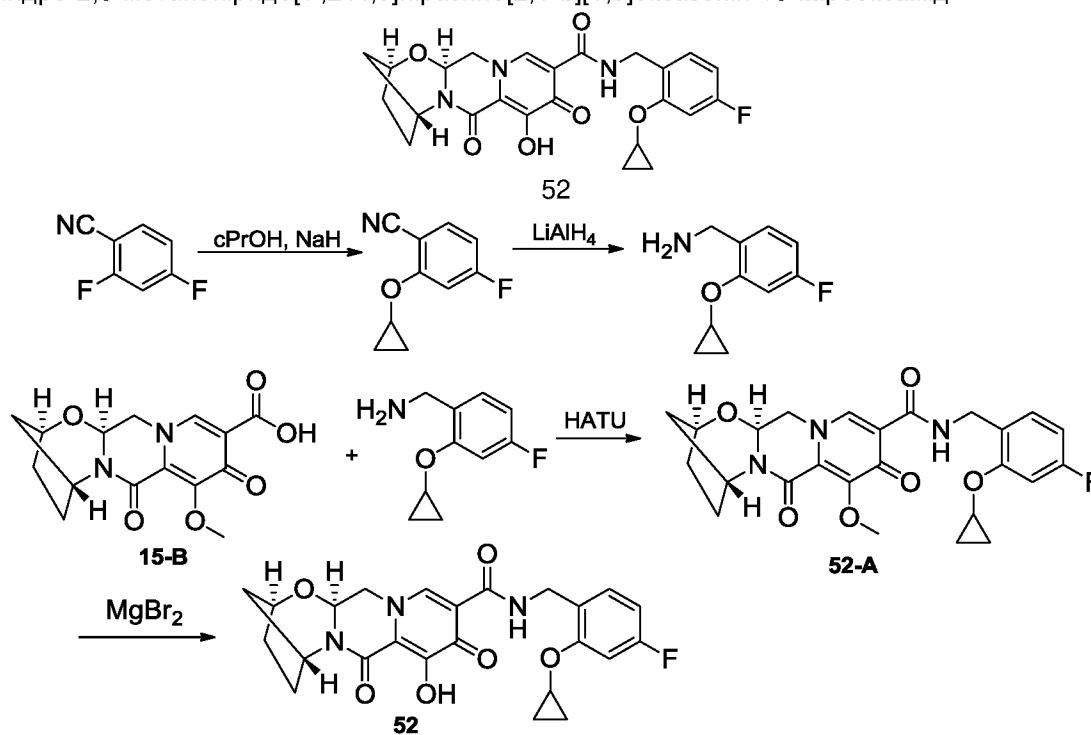
Стадія 3b

У розчин проміжної сполуки 51-A (13,2 мг, 0,03 ммоль, абсолютна стереохімія невідома) у 1 мл ацетонітрилу додавали бромід магнію (13 мг, 0,07 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 1 години, підкислювали 10 % водною HCl, розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом ВЕРХ (суміш ACN/H₂O, яка містить 0,1 % модифікатору ТФОК) з одержанням сполуки 51. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,47 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, $J=8,6, 8,2$ Гц, 1H), 6,81 (q, $J=8,7, 8,0$ Гц, 2H), 6,41 (dd, $J=10,0, 3,6$ Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, $J=12,4, 10,2$ Гц, 1H), 3,88 (t, $J=11,8$ Гц, 2H), 2,27 (dt, $J=13,3, 3,1$ Гц, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448,40; експеримент: 448,2.

Приклад 52

Одержання сполуки 52

(2S, 5R, 13aS)-N-(2-циклопропокси-4-фторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



Стадія 1

У витримуваний при 0 °С розчин гідриду натрію (60 % дисперсія у мінеральному маслі, 1,04 г, 26 ммоль) у 80 мл діоксану по краплях додавали розчин циклопропанолу (1,9 г, 29 ммоль) у 20 мл діоксану. Реакційну суміш залишали нагріватися до кімнатної температури, частинами додавали 2,4-дифторбензонітрил (3,48 г, 25 ммоль) та нагрівали реакційну суміш до 95 °С. Реакційний розчин охолоджували до кімнатної температури після 18-годинного перемішування, розводили етилацетатом, двічі промивали водою та двічі сольовим розчином, сушили над MgSO₄, фільтрували та концентрували на силікагелі. Очищення шляхом хроматографії на силікагелі (0-10 % EtOAc/гексани) приводило до одержання 2-циклопропокси-4-фторбензонітрилу. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,52 (dd, $J=8,6, 6,2$ Гц, 1H), 7,05 (dd, $J=10,5, 2,3$ Гц, 1H), 6,73 (td, $J=8,2, 2,3$ Гц, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 0,87 (m, 4H).

Стадія 2

У витримувану при 0 °С суспензію алюмогідриду літію у ТГФ (1M, 15 мл, 15 ммоль) по краплях додавали 2-циклопропокси-4-фторбензонітрил у 14 мл діетилового ефіру. Реакційний розчин перемішували впродовж 3 годин, поступово нагріваючи до кімнатної температури, після чого його знову охолоджували до 0 °С, додатково додавали 8 мл алюмогідриду літію у ТГФ (1M, 8

ммоль) та перемішували ще 90 хвилин. Реакцію гасили шляхом послідовного додавання 0,9 мл води, 0,9 мл 15 % NaOH_(водн) та 2,7 мл води. Реакційну суміш фільтрували через целіт, промиваючи діетиловим ефіром, сушили над MgSO₄ та концентрували з одержанням 2-циклопропокси-4-фторбензиламіну, який був достатньо чистим, щоб використовувати його далі без очищення. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,17-7,08 (m, 1H), 6,96 (dd, J=10,9, 2,4 Гц, 1H), 6,61 (td, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 3,78-3,66 (m, 3H), 0,89-0,72 (m, 4H).

Стадія 3

Сполуку 15-B (46 мг, 0,14 ммоль) поміщали у 1 мл ацетонітрилу та обробляли 2-циклопропокси-4-фторбензиламіном (32 мг, 0,18 ммоль), HATU (62 мг, 0,16 ммоль), N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (0,04 мл, 0,22 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, після чого аналіз РХМС вказував на повне вичерпування сполуки 15-B та утворення проміжної сполуки 52-A. Реакційну суміш використовували на наступній стадії.

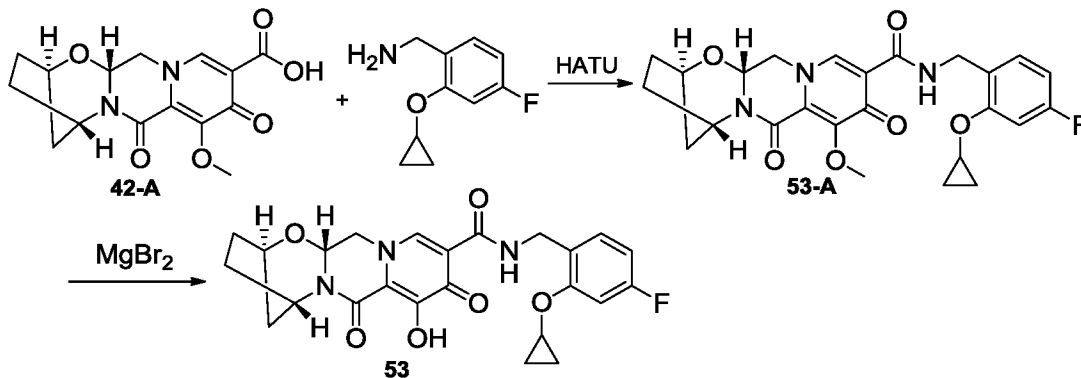
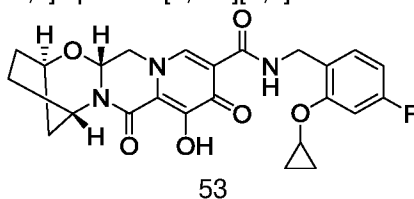
Стадія 4

У неочищений реакційний розчин, отриманий на попередній стадії, додавали MgBr₂ (56 мг, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 90 хвилин, підкислювали 10 % водною HCl, розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом ВЕРХ (суміш ACN/H₂O, яка містить 0,1 % модифікатора ТФОК) з одержанням сполуки 52. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, J=11,2, 2,5 Гц, 1H), 6,72 (td, J=8,5, 2,5 Гц, 1H), 5,42 (dd, J=9,6, 4,1 Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, J=12,8, 4,1 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, J=5,6, 2,4 Гц, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, J=11,9 Гц, 1H), 1,55 (dt, J=12,4, 3,5 Гц, 1H), 0,80 (q, J=6,3, 5,7 Гц, 2H), 0,72 (q, J=6,0, 4,9 Гц, 2H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₄H₂₅FN₃O₆: 470,17; експеримент: 470,1.

Приклад 53

Одержання сполуки 53

(2R, 5S, 13aR)-N-(2-циклопропокси-4-фторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



Стадія 1

Сполуку 42-A (46 мг, 0,14 ммоль) поміщали у 1 мл ацетонітрилу та обробляли 2-циклопропокси-4-фторбензиламіном (33 мг, 0,18 ммоль), HATU (61 мг, 0,16 ммоль), N,N-діізопропілетиламіном (DIPEA) (0,04 мл, 0,24 ммоль) та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин, після чого аналіз РХМС вказував на повне вичерпування сполуки 42-A та утворення проміжної сполуки 53-A. Реакційну суміш використовували на наступній стадії.

Стадія 2

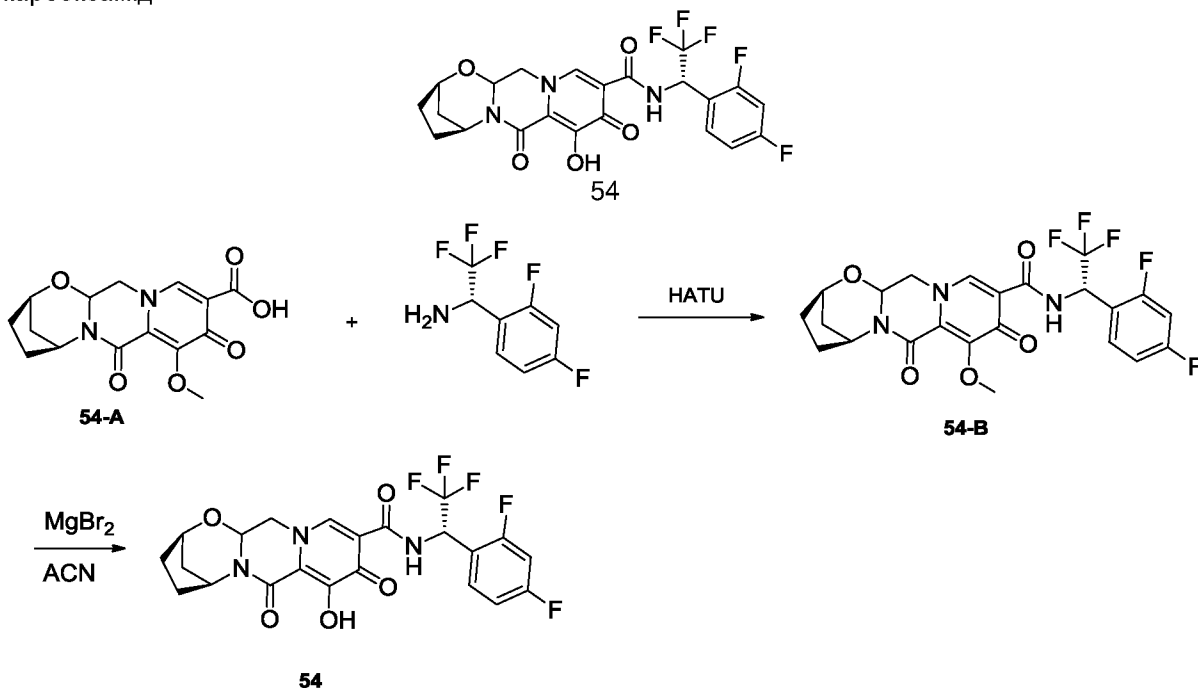
У неочищений реакційний розчин, отриманий на попередній стадії, додавали MgBr₂ (55 мг, 0,30 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 50 °С впродовж 90 хвилин, підкислювали 10 % водною HCl, розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили над MgSO₄, фільтрували, концентрували та очищали шляхом ВЕРХ (суміш ACN/H₂O, яка містить 0,1 % модифікатора ТФОК) з одержанням сполуки 53. ¹H

ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, $J=11,2, 2,5$ Гц, 1H), 6,72 (td, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 5,42 (dd, $J=9,6, 4,1$ Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, $J=12,8, 4,1$ Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, $J=5,6, 2,4$ Гц, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,55 (dt, $J=12,4, 3,5$ Гц, 1H), 0,80 (q, $J=6,3, 5,7$ Гц, 2H), 0,72 (q, $J=6,0, 4,9$ Гц, 2H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₄H₂₅FN₃O₆: 470,17; експеримент: 470,1.

Приклад 54

Одержання сполуки 54

(2R, 5S)-N-((S)-1-(2,4-дифторфеніл)-2,2,2-трифторетил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



Стадія 1

У 50 мл круглодонну колбу поміщали реагент 54-А (0,02 г, 0,06 ммоль), (S)-1-(2,4-дифторфеніл)-2,2,2-трифторетанамін (0,019 г, 0,09 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,048 г, 0,38 ммоль) та HATU (0,036 г, 0,09 ммоль) у ДХМ (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш концентрували, повторно розчиняли у EtOAc (50 мл), промивали насиченим NaHCO₃ (2x), насиченим NH₄Cl та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням 54-В. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 514; експеримент: 514.

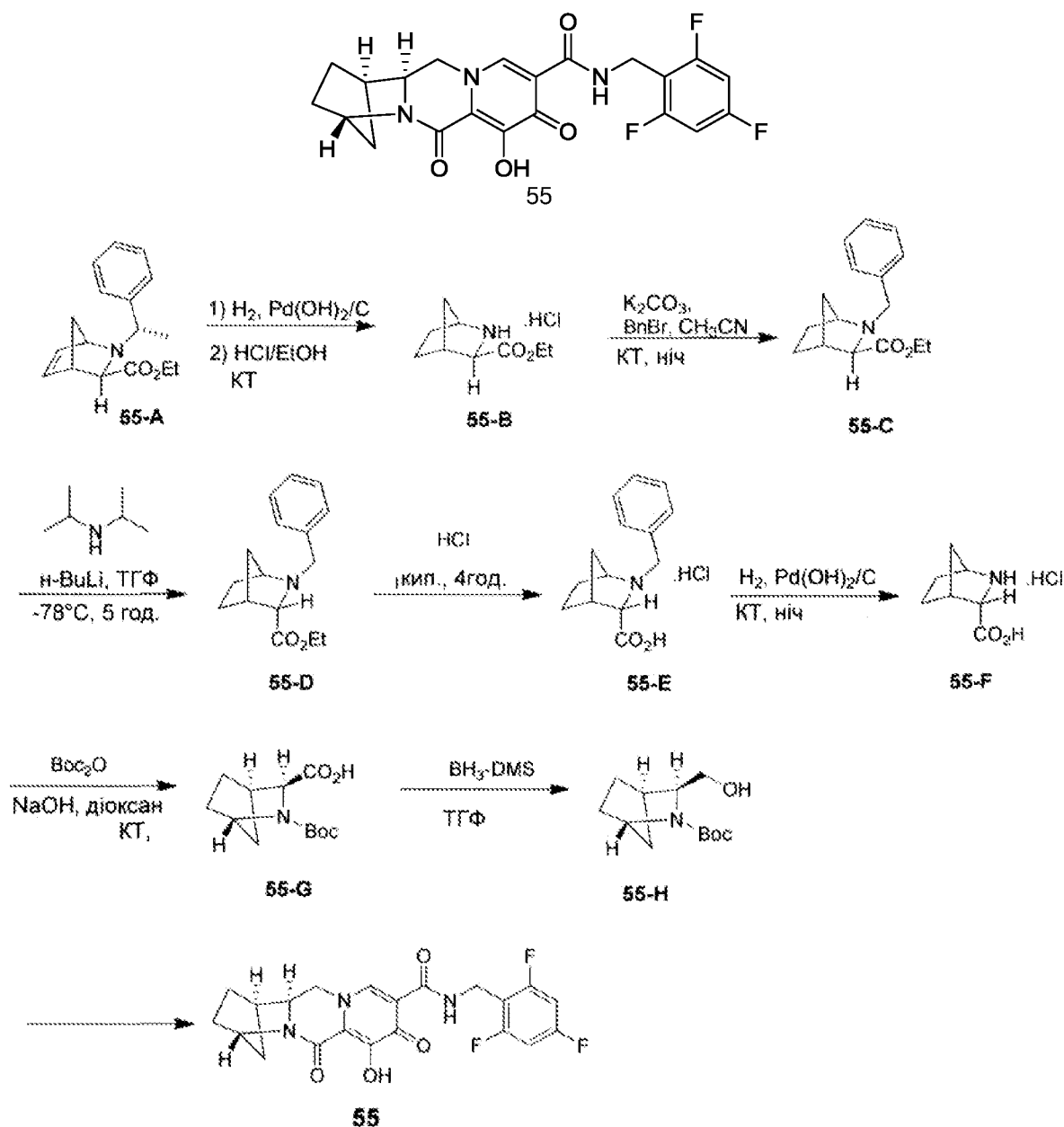
Стадія 2

У 50 мл круглодонну колбу поміщали реагент 54-В (0,03 г, 0,058 ммоль) та бромід магнію (0,03 г, 0,15 ммоль) у ацетонітрилі (2 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С. Через 10 хвилин реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали 1н. хлороводневу кислоту (0,5 мл). Потім реакційну суміш розводили MeOH (2 мл). Після фільтрування неочищений залишок очищали шляхом препаративної ВЕРХ (30-70 % ацетонітрил:вода, 0,1 % ТФОК) з одержанням сполуки 54 у вигляді солі ТФОК. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,28 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,54 (q, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,12-6,76 (m, 2H), 6,40-5,98 (m, 1H), 5,57-5,18 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,29 (dd, $J=13,1, 4,0$ Гц, 1H), 4,05 (dd, $J=12,9, 9,3$ Гц, 1H), 2,39-1,94 (m, 4H), 1,86 (t, $J=10,5$ Гц, 1H), 1,60 (dt, $J=12,6, 3,4$ Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -75,30 (t, $J=6,8$ Гц, 3 F), -108,33 (dd, $J=8,6, 6,3$ Гц, 1F), -111,56 - -113,23 (m, 1 F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 500; експеримент: 500.

Приклад 55

Одержання сполуки 55

(1R, 4S, 12aS)-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



Стадія 1

- 5 Суміш сполуки 55-A (40,60 г, 150 ммоль) та Pd(OH)₂/C (12 г) у EtOH (400 мл) у атмосфері H₂ перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Фільтрували реакційну суміш та обробляли HCl/EtOH (400 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Концентрували реакційну суміш з одержанням сполуки 55-B, яку використовували на наступній стадії без очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₉H₁₆NO: 170,1; експеримент: 170,2.

Стадія 2

- 15 У розчин сполуки 55-B (92,25 г, 0,45 моль) та K₂CO₃ (186,30 г, 1,35 моль) у CH₃CN (1 л) додавали бензилбромід (76,50 г, 0,45 моль) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Фільтрували реакційну суміш, концентрували та очищали залишок шляхом хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 55-C.

Стадія 3

- 20 У суміш дізопропіламіну (50 г, 0,50 моль) у ТГФ (400 мл) додавали n-BuLi (200 мл, 0,50 моль) при -78 °С у атмосфері N₂. Через 0,5 години реакційну суміш нагрівали до 20 °С та перемішували впродовж 0,5 години. Охолоджували суміш до -78 °С та додавали розчин сполуки 55-C (64,75 г, 0,25 моль) у ТГФ (600 мл) у атмосфері N₂. Суміш перемішували впродовж 4 годин та реакцію гасили насиченим розчином NH₄Cl. Суміш екстрагували EtOAc та промивали

органічний шар сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували. Залишок очищали шляхом хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки 55-D.

Стадія 4

5 Суміш сполуки 55-D (129,50 г, 0,50 моль) в 4н. HCl (1,30 л) кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 4 годин, концентрували суміш. Залишок очищали шляхом ВЕРХ з одержанням сполуки 55-E.

Стадія 5

10 Суміш сполуки 55-E (47 г, 176 ммоль) та $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (9 г) у EtOH (400 мл) у атмосфері H_2 перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Концентрували реакційну суміш з одержанням сполуки 55-F, яку використовували на наступній стадії без очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,22 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,98-2,95 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,96-1,93 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,76-1,74 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 1,49 (s, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 142,1; експеримент: 142,1.

Стадія 6

15 У суміш сполуки 55-F (29,20 г, 165 ммоль) та 2н. розчину NaOH (330 мл, 0,66 моль) у діоксани (120 мл) додавали Vos_2O (39,60 г, 181 ммоль) при 0 °С. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. рН суміші доводили за допомогою 3н. HCl до рН=5~6 та екстрагували ДХМ. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували з одержанням 55-G. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,40 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 1,76-1,74 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,50 (s, 1H), 1,47 (s, 9H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NNaO}_4$: 264,1; експеримент: 264,1.

Стадія 7

25 У суміш сполуки 55-G (500 мг, 2,07 ммоль) у ТГФ (10 мл), охолоджену до 0 °С, повільно додавали комплекс $\text{BH}_3\text{-DMS}$ та ТГФ (2н. в ТГФ, 8,23 ммоль, 4,1 мл). Спостерігали виділення газу. Відслідковували внутрішню температуру для підтвердження відсутності значного виділення тепла. Реакційну суміш залишали нагріватися до КТ на ніч. Аналіз РХ/МС вказував на присутність деякої кількості вихідної речовини, додатково додавали комплекс $\text{BH}_3\text{-DMS}$ та ТГФ та суміш перемішували ще 3 години, потім охолоджували реакційну суміш до 0 °С та реакцію повільно гасили метанолом (спостерігали виділення газу). Відслідковували внутрішню 30 температуру для підтвердження відсутності нагріву вище 25 °С. Концентрували суміш, потім очищали шляхом хроматографії на силікагелі (20-40 % EtOAc /гексани) з одержанням сполуки 55-H.

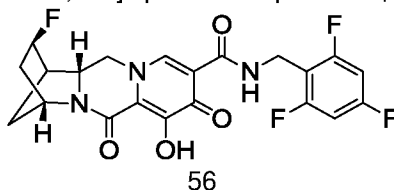
Стадія 8

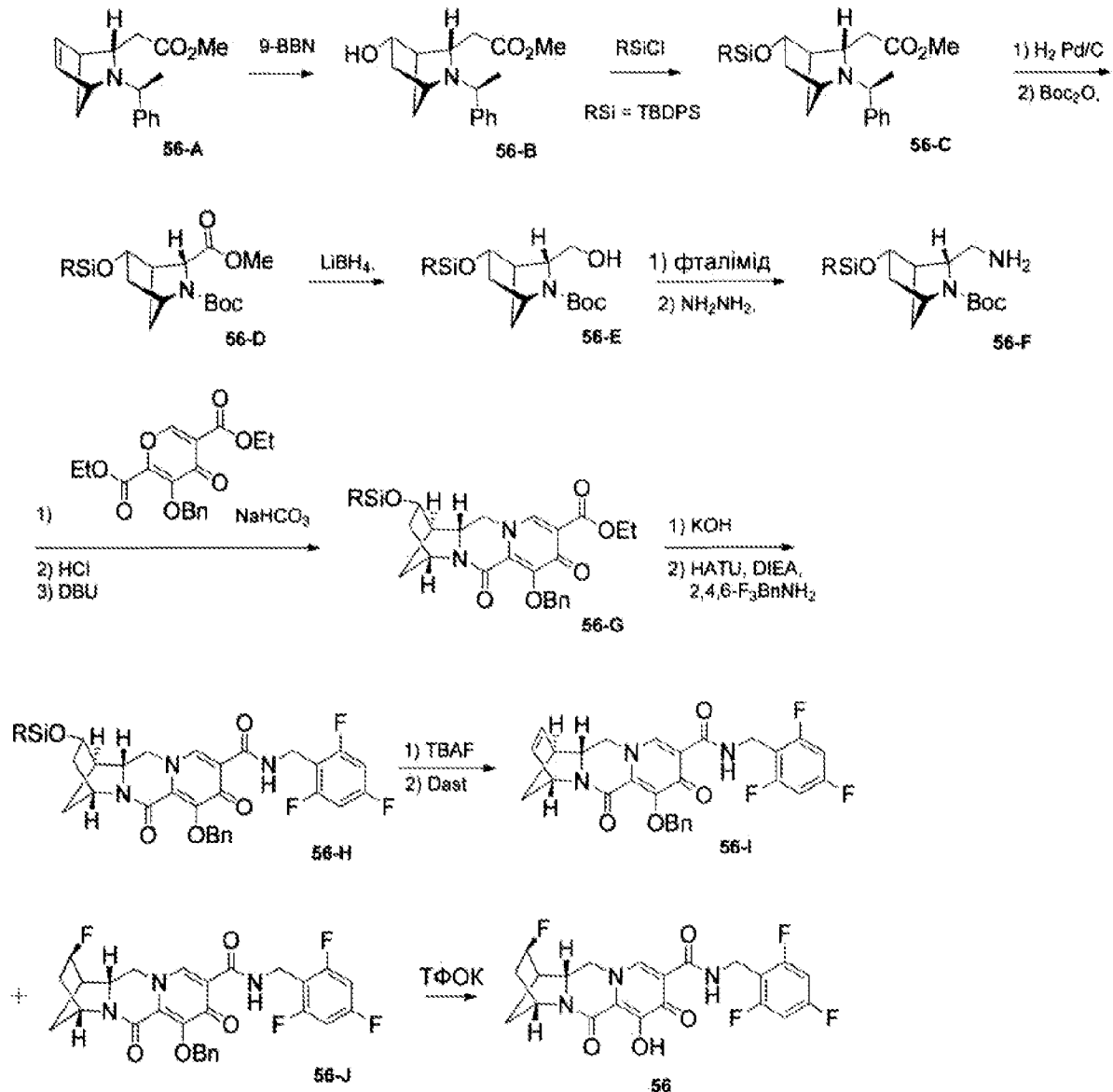
35 Сполуку 55 отримували відповідно до опису прикладу 41 шляхом заміни 41-B на 55-H. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,81 (s, 1H), 10,40 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,19 (t, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,59-4,48 (m, 4H), 4,16 (t, $J=12,2$ Гц, 1H), 4,03 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,75 (d, $J=10,1$ Гц, 1H), 1,69-1,55 (m, 5H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMCO-d_6) δ -109,3 (m, 1F), -112,5 (m, 1F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 434,13.; експеримент: 434,32.

Приклад 56

40 Одержання сполуки 56

(1R, 2S, 4R, 12aR)-2-фтор-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіридо[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

Розчин 56-A (5 г, 19,43 ммоль) у тетрагідрофурані (65 мл) охолоджували на льодяній бані, після чого по краплях додавали 0,5М 9-борабіцикло[3.3.1]нонан (48,58 мл). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 18 годин реакційну суміш охолоджували до 0 °С та по краплях додавали суміш 2М гідроксиду натрію (34 мл) та пероксиду водню (9,34 мл, 97,15 ммоль). Після 2-годинного витримання при 0 °С реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 години. Суміш розводили EtOAc та промивали водою. Екстрагували водні фракції EtOAc та об'єднані органічні фракції сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі (50-70 % EtOAc/гексани) з одержанням 56-B (3,05 г, 57 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₆H₂₁NO₃: 275,34; експеримент: 276,122.

Стадія 2

У розчин 56-B (1,45 г, 5,27 ммоль) у N,N-диметилформаміді (12 мл) додавали трет-бутилхлордифенілсилан (1,51 мл, 5,79 ммоль) та імідазол (1,08 г, 15,8 ммоль). Через 18 годин розводили суміш водою, екстрагували EtOAc (2x), об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (10-20 % EtOAc/гексани) з одержанням 56-C (2,6 г, 96,1 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₃₂H₃₉NO₃Si: 513,74; експеримент: 514,625.

Стадія 3

У розчин 56-C (3,27 г, 6,36 ммоль) у EtOH (26 мл) та оцтовій кислоті (3 мл) додавали 10 % PdOH/C (0,52 г, 3,7 ммоль) та струшували суспензію у апараті Парра при 50 атм впродовж 20

годин. Після фільтрування через целіт осад промивали EtOH, концентрували фільтрат у вакуумі. Залишок розчиняли у етанолі (26 мл) та оцтовій кислоті (3 мл, 52,4 ммоль), обробляли 10 % PdOH/C (0,52 г, 3,7 ммоль) та струшували у апараті Парра при 50 атм впродовж 20 годин. Фільтрували через целіт, промивали осад EtOH, концентрували фільтрат у вакуумі до сухого залишку з одержанням неочищеного продукту з видаленими захисними групами (2,07 г, 79,4 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₄H₃₁NO₃Si: 409,59; експеримент: 410,485.

До неочищеного залишку (2 г, 4,88 ммоль) та ди-трет-бутил-дикарбонату (97 %, 2,14 г, 9,79 ммоль) у ТГФ (20 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (2,14 мл, 12,27 ммоль). Через 20 годин реакційну суміш розводили водою, екстрагували EtOAc (2x) та промивали дві органічні фракції водою, об'єднували, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (10-20 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 56-D (2,13 г, 86,14 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₃₀H₄₁NO₅Si: 523,74; експеримент: 523,922.

Стадія 4

Розчин 56-D (2,07 г, 4,06 ммоль) у ТГФ (20 мл) перемішували на льодяній бані, після чого додавали 2,0М LiBH₄ у ТГФ (4,07 мл) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Після цього реакційну суміш розводили етилацетатом та повільно обробляли водою. Розділяли дві фази та знову екстрагували водну фракцію етилацетатом. Дві органічні фракції промивали водою, об'єднували, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (20-40 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 56-E (1,59 г, 81,3 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₃₉NO₄Si: 481,7; експеримент: 482,337.

Стадія 5

Суміш 56-E (1,58 г, 3,28 ммоль), фталіміду (0,79 г, 5,38 ммоль) та трифенілфосфіну (1,93 г, 7,37 ммоль) у ТГФ (90 мл) охолоджували на льодяній бані. Додавали діізопропілазодикарбоксилат (95 %, 1,46 мл, 7,42 ммоль). Потім суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 20 годин. Після цього концентрували реакційну суміш та розчиняли залишок у діетиловому ефірі, охолоджували на льодяній бані та перемішували впродовж 1,5 години. Відфільтровували тверді речовини та концентрували фільтрат. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (10-30 % EtOAc/гексани) з одержанням захищеної аміновмісної сполуки (1,86 г, 92,8 %).

Розчин захищеної аміновмісної сполуки 56-F (1,85 г, 3,03 ммоль) та гідрату гідразину (0,6 мл, 12,39 ммоль) у етанолі (19 мл) перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Охолоджували реакційну суміш на льодяній бані, додавали діетиловий ефір (10 мл) та перемішували суміш впродовж 30 хвилин. Відфільтровували отриману тверду речовину та концентрували фільтрат у вакуумі досуха.

Стадія 6

Суміш неочищеної аміновмісної сполуки 56-F (991 мг, 2,06 ммоль), сполуки 38-F (приклад 38) (714 мг, 2,06 ммоль) та NaHCO₃ (347 мг, 4,12 ммоль) у воді (15 мл) та EtOH (15 мл) перемішували впродовж 20 годин. Концентрували реакційну суміш у вакуумі та розділяли залишок у воді та EtOAc. Водний шар повторно екстрагували EtOAc та об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок (1,5 г) розчиняли у CH₂Cl₂ (5 мл) та додавали 4н. HCl у діоксані (18,6 мл). Через 1,5 години концентрували суміш досуха, випарювали разом з толуолом та сушили у вакуумі.

Неочищений залишок (1,38 г) та DBU (1,4 мл, 9,38 ммоль) у толуолі (25 мл) перемішували при 110 °С. Через 35 хвилин концентрували суміш та залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (5-15 % MeOH/EtOAc) з одержанням сполуки 56-G (450 мг, 72,3 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₃₉H₄₂N₂O₆Si: 662,85; експеримент: 663,766.

Стадія 7

Суміш 56-G (890 мг, 1,34 ммоль) у MeOH (14 мл) та ТГФ (14 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали 1М KOH (7,09 мл). Через 30 хвилин реакційну суміш нейтралізували 1н. HCl, екстрагували EtOAc (2x) та об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували.

Суспензію неочищеного залишку (850 мг), 2,4,6-трифторбензиламіну (248 мг, 1,54 ммоль) та NATU (662 мг, 1,74 ммоль) у дихлорметані (5 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (1,63 мл, 9,37 ммоль). Через 1 годину додавали додаткові кількості 2,4,6-дифторбензиламіну (32 мг, 0,2 ммоль), NATU (153 мг, 0,4 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (DIPEA) (0,12 мл, 0,67 ммоль). Через 30 хвилин суміш розводили водою, екстрагували EtOAc (3x), об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), концентрували та очищали залишок шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (50-

75 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 56-Н (919 мг, 88,23 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₄₄H₄₂F₃N₃O₅Si: 777,9; експеримент: 778,409.

Стадія 8

5 Розчин 56-Н (915 мг, 1,18 ммоль) у ТГФ (5 мл) перемішували на льодяній бані, після чого по краплях додавали 1,0М фторид тетрабутиламонію у ТГФ (1,18 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Концентрували реакційну суміш у вакуумі та розводили залишок EtOAc, промивали водою, сушили (Na₂SO₄), концентрували та очищали залишок шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (50-75 % EtOAc/гексани, потім 5 % MeOH/EtOAc).
10 Отриману речовину (248 мг, 0,46 ммоль) розчиняли у дихлорметані (2 мл), охолоджували до -78 °С, після чого по краплях додавали трифторид діетиламіносірки (0,07 мл, 0,55 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 1 години. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані та реакцію гасили насиченим NaHCO₃, розділяли дві фази та виділену водну фракцію екстрагували CH₂Cl₂.
15 Об'єднували дві органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (1 % MeOH/EtOAc) з одержанням сполуки 56-Ј (75 мг) (РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₂₃F₄N₃O₄: 541,49; експеримент: 542,320) та 56-І (30 мг) (РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₂₂F₃N₃O₄: 521,49; експеримент: 522,05).

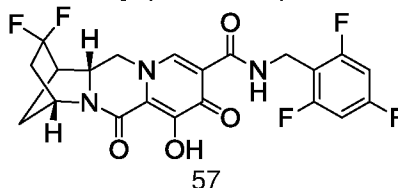
Стадія 9

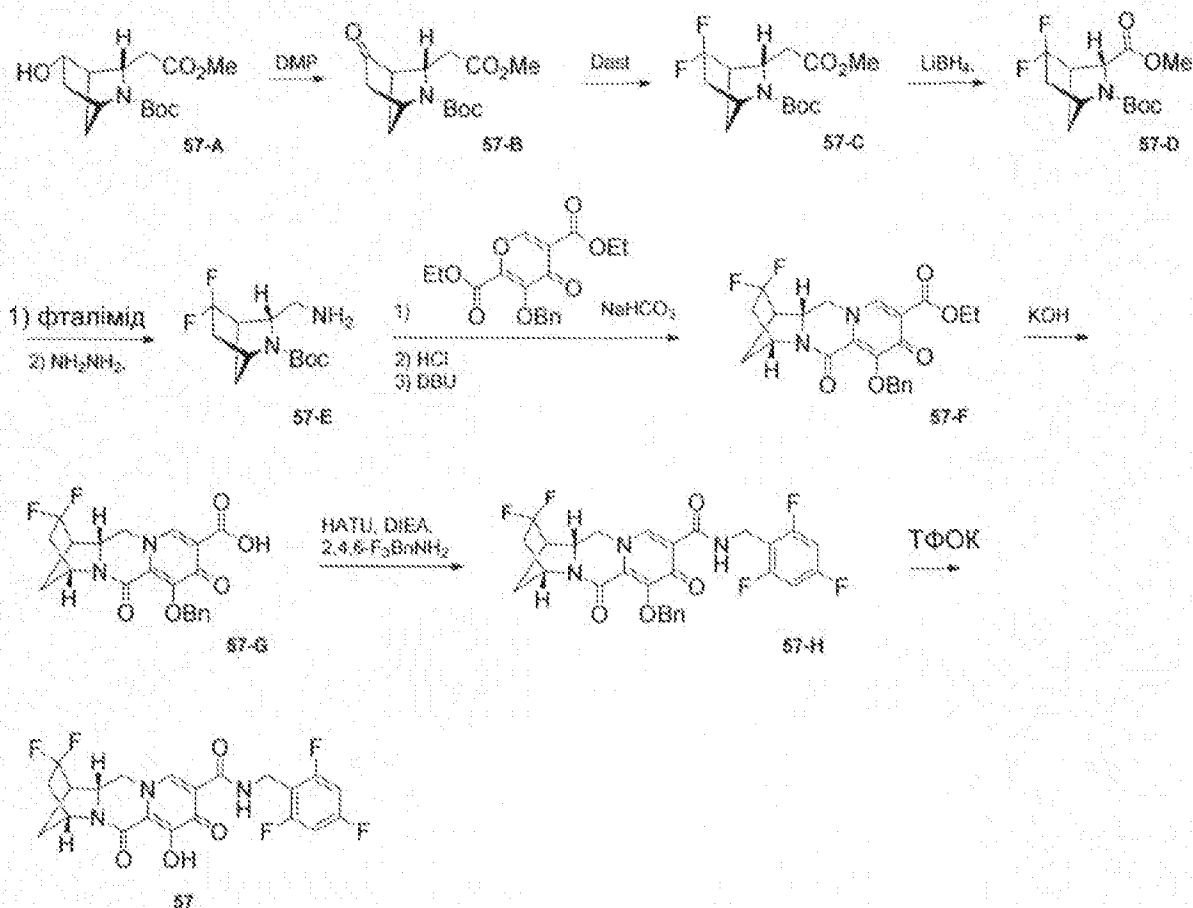
20 Сполуку 56-Ј (75 мг, 139 ммоль) розчиняли у ТФОК (1 мл), перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин та концентрували розчин. Залишок очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 15 до 43 % ACN/H₂O+0,1 % ТФОК) з одержанням сполуки 56. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,17 (t, J=8,6 Гц, 2H), 5,45-5,18 (m, 1H), 4,70-4,39 (m, 3H), 4,23 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,11-3,85 (m, 2H), 2,85 (dd, J=4,2, 2,0 Гц, 1H), 2,34-2,13 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55-1,33 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,20 (m), -106,95 - -116,45 (m), -190,65 - -194,54 (m).

Приклад 57

Одержання сполуки 57

30 (1R, 4R, 12aR)-2,2-дифтор-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіридо[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

Розчин 57-A (1,45 г, 5,34 ммоль) у дихлорметані (30 мл) охолоджували на льодяній бані, після чого частинами додавали періодинан Десса-Мартіна (4,53 г, 10,69 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакцію гасили шляхом додавання води, відфільтровували осад та додавали насичений розчин Na₂S₂O₃. Перемішували суміш до одержання двофазного розчину, потім додавали насичений NaHCO₃ та екстрагували водний шар CH₂Cl₂. Об'єднані органічні фракції сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (30-50 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 57-B (1,13 г, 78,2 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₃H₁₉NO₅: 269,29; експеримент: 269,722.

Стадія 2

Розчин 57-B (0,5 г, 1,86 ммоль) у дихлорметані (10 мл) охолоджували до -78 °С, після чого по краплях додавали трифторид діетиламіносірки (0,52 мл, 3,91 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані та реакцію гасили насиченим NaHCO₃, розділяли дві фази та виділену водну фракцію екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднували дві органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (20-50 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 57-C (518 мг, 95,39 %). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,43 (s, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (t, J=8,1 Гц, 1H), 2,30-1,98 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,44 (m, 9H).

Стадія 3

Розчин 57-C (935 мг, 3,21 ммоль) у ТГФ (10 мл) перемішували на льодяній бані, після чого додавали 2,0М LiBH₄ у ТГФ (3,22 мл) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Після цього реакційну суміш розводили етилацетатом та повільно додавали воду. Розділяли дві фази та виділену водну фракцію екстрагували етилацетатом. Дві органічні фракції промивали водою, об'єднували, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (20-40 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 57-D (724 мг, 85,67 %). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,30-3,48 (m, 5H), 2,75-2,56 (m, 1H), 2,24-1,90 (m, 3H), 1,86-1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Стадія 4

Суміш 57-D (720 мг, 2,74 ммоль), фталіміду (402 мг, 2,73 ммоль) та трифенілфосфіну (1,61 г, 6,15 ммоль) у ТГФ (45 мл) охолоджували на льодяній бані. Додавали діізопропілазодикарбоксилат (95 %, 1,22 мл, 6,19 ммоль). Потім суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 20 годин. Після цього концентрували реакційну суміш та залишок розчиняли у діетиловому ефірі, охолоджували на льодяній бані та перемішували впродовж 1,5 години. Після відфільтрування твердих речовин концентрували фільтрат. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (40-60 % EtOAc/гексани) з одержанням адукту з фталімідом (1,07 г, 99,7 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₀H₂₂F₂N₂O₄: 392,4; експеримент: 393,204.

Розчин адукту з фталімідом (1,07 г, 2,73 ммоль) та гідрату гідразину (0,54 мл, 11,15 ммоль) у етанолі (10 мл) перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані та додавали діетиловий ефір (10 мл). Суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Відфільтровували отриману тверду речовину та концентрували фільтрат у вакуумі досуха з одержанням неочищеного 57-E.

Стадія 5

Суміш неочищеного 57-E (709 мг, 2,7 ммоль), сполуки 38-F (приклад 38) (936 мг, 2,7 ммоль) та NaHCO₃ (454 мг, 5,41 ммоль) у воді (15 мл) та EtOH (15 мл) перемішували впродовж 20 годин. Концентрували реакційну суміш у вакуумі та розділяли залишок у воді та EtOAc. Водний шар повторно екстрагували EtOAc та об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок (1,5 г) розчиняли у CH₂Cl₂ (7 мл) та додавали 4н. HCl у діоксані (26,9 мл). Через 1,5 години концентрували суміш досуха, випарювали разом з толуолом та сушили у вакуумі. Неочищений залишок (1,3 г) та DBU (2 мл, 13,4 ммоль) у толуолі (25 мл) перемішували при 110 °С. Через 35 хвилин концентрували суміш та очищали залишок шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (5-15 % MeOH/EtOAc) з одержанням 57-F (426 мг, 36,17 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₃H₂₂F₂N₂O₅: 444,43; експеримент: 445,280.

Стадія 6

Суміш сполуки 57-F (426 мг, 0,96 ммоль) у MeOH (7 мл) та ТГФ (7 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали 1М КОН (5,06 мл). Через 30 хвилин реакційну суміш нейтралізували 1н. HCl, екстрагували EtOAc (2x) та об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували з одержанням неочищеного 57-G.

Стадія 7

Суспензію неочищеного залишку 57-G (189 мг), 2,4,6-трифторбензиламіну (95 мг, 0,59 ммоль) та НАТУ (276 мг, 0,73 ммоль) у дихлорметані (3 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,59 мл, 3,4 ммоль). Через 1 годину суміш розводили водою, екстрагували EtOAc (3x). Об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄) та концентрували з одержанням 57-H. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₂₂F₅N₃O₄: 559,48; експеримент: 560,24.

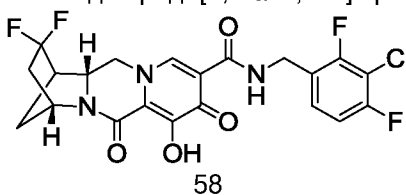
Стадія 8

Сполуку 57-H (150 мг, 0,27 ммоль) розчиняли у ТФОК (2 мл), перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин та концентрували розчин. Залишок очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 15 до 60 % ACN/H₂O+0,1 % ТФОК) з одержанням сполуки 57 (85 мг, 67,5 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₆F₅N₃O₄: 469,36; експеримент: 470,229. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,41 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,12 (t, J=8,7 Гц, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,48 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 3,02 (d, J=5,7 Гц, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,22-1,97 (m, 2H), 1,85 (d, J=11,0 Гц, 1H), 1,21 (s, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -69,88, -71,77, -74,09, -88,33 (dd, J=222,6, 23,8 Гц), -109,15 - -109,60 (m), -110,04, -112,44 (t, J=7,6 Гц).

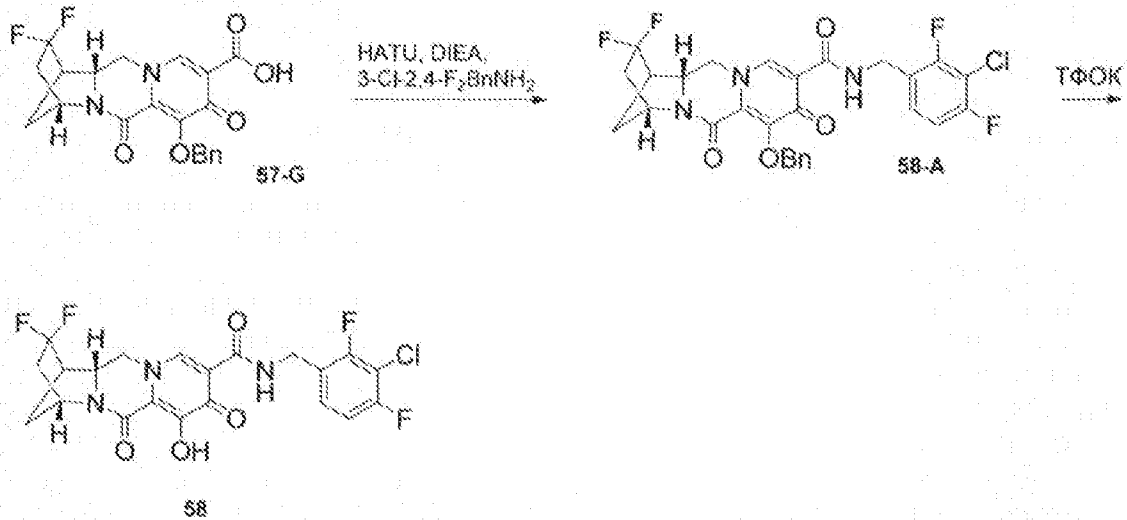
Приклад 58

Одержання сполуки 58

(1R, 4R, 12aR)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-2,2-дифтор-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



58



Стадія 1

Суспензію неочищеного залишку 57-G (120 мг), 3-хлор-2,4-дифторбензиламіну (67 мг, 0,38 ммоль) та HATU (175 мг, 0,46 ммоль) у дихлорметані (3 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,38 мл, 0,28 ммоль). Через 1 годину суміш розводили водою, екстрагували EtOAc (3x), об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄) та концентрували з одержанням 58-A. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₂₂ClF₄N₃O₄: 575,94; експеримент: 576,394.

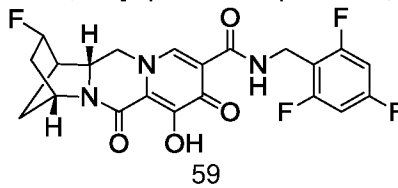
Стадія 2

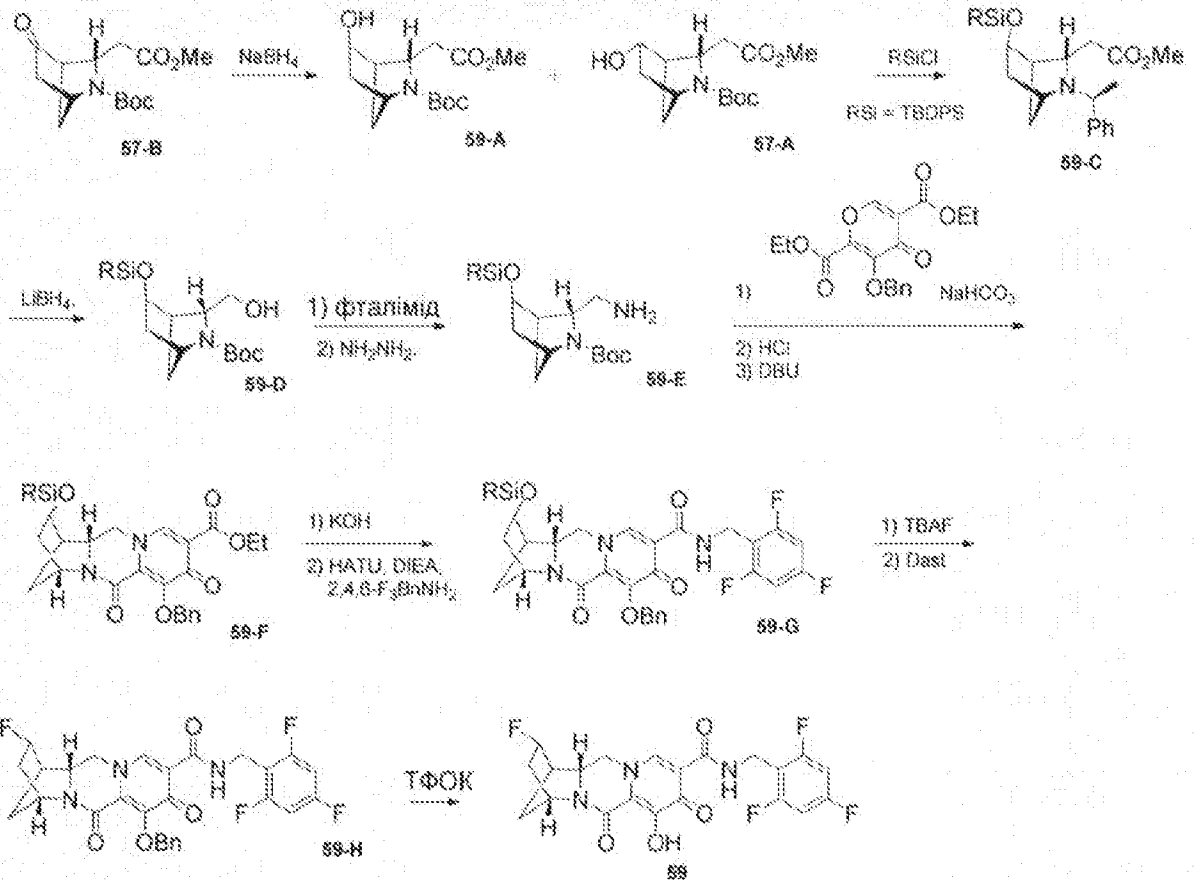
Сполуку 58-A (166 мг) розчиняли у ТФОК (2 мл), перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин та концентрували розчин. Залишок очищали шляхом обернено-фазової ВЕРХ (Gemini, від 15 до 70 % ACN/H₂O+0,1 % ТФОК) з одержанням сполуки 57 (60 мг, 42,8 %). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₆ClF₄N₃O₄: 485,82; експеримент: 486,135. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,64-4,40 (m, 2H), 4,27 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,95 (d, J=5,8 Гц, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,42-2,17 (m, 1H), 2,14-1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -87,63, -88,23, -108,67, -109,27, -116,42 (t, J=7,0 Гц), -118,48 (d, J=7,8 Гц).

Приклад 59

Одержання сполуки 59

(1R, 2R, 4R, 12aR)-2-фтор-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

Розчин 57-B (1,9 г, 7,06 ммоль) у метанолі (35 мл) перемішували при 0 °С, після чого частинами додавали боргідрид натрію (667 мг, 17,64 ммоль) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані, реакцію гасили шляхом додавання води та концентрували суміш. Залишок розділяли у воді та EtOAc. Водний шар повторно екстрагували EtOAc та об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (30-60 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 59-A (1,49 г). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,57 (s, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,72 (d, J=2,1 Гц, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,43 (d, J=23,1 Гц, 10H) та 57-A (96 мг): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,65-4,40 (m, 2H), 4,34-4,02 (m, 1H), 3,73 (d, J=2,3 Гц, 3H), 2,74 (t, J=5,3 Гц, 1H), 2,12-1,55 (m, 3H), 1,52-1,18 (m, 11H).

Стадія 2

У розчин 59-A (686 мг, 2,53 ммоль) у N,N-диметилформаїді (5 мл) додавали трет-бутилхлордифенілсилан (0,723 мл, 2,78 ммоль) та імідазол (516 мг, 7,56 ммоль). Через 18 годин суміш розводили водою, екстрагували EtOAc (2x) та об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (10-20 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 59-C. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₉H₃₉NO₅Si: 509,71; експеримент: 510,793.

Стадія 3

Розчин 59-C (1,23 г, 2,41 ммоль) у ТГФ (13 мл) перемішували на льодяній бані, після чого додавали 2,0М LiBH₄ у ТГФ (2,42 мл, 4,84 ммоль) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Після розведення реакційної суміші етилацетатом повільно додавали воду, розділяли дві фази та екстрагували виділену водну фракцію етилацетатом. Дві органічні фракції промивали водою, об'єднували, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (20-40 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 59-D. PXMC-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₃₉NO₄Si: 481,7; експеримент: 482,741.

Стадія 4

Суміш 59-D (963 мг, 2,0 ммоль), фталіміду (482 мг, 3,28 ммоль) та трифенілфосфіну (1,18 г, 4,49 ммоль) у ТГФ (50 мл) охолоджували на льодяній бані. Додавали діізопропілазодикарбоксилат (95 %, 0,89 мл, 4,52 ммоль). Потім суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 20 годин. Після цього концентрували реакційну суміш та розчиняли залишок у діетиловому ефірі, охолоджували на льодяній бані та перемішували впродовж 1,5 години. Після цього відфільтровували тверді речовини та концентрували фільтрат. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (10-30 % EtOAc/гексани) з одержанням адукту з фталімідом. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₃₆H₄₂N₂O₅Si: 610,81; експеримент: 611,935.

Розчин адукту з фталімідом (1,2 г, 1,97 ммоль) та гідрату гідразину (0,4 мл, 8,03 ммоль) у етанолі (12 мл) перемішували при 70 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані та додавали діетиловий ефір (10 мл), суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Відфільтровували отриману тверду речовину та концентрували фільтрат у вакуумі досуха з одержанням сполуки 59-E. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₄₀N₂O₃Si: 480,71; експеримент: 481,356.

Стадія 5

Суміш неочищеної сполуки 59-E (770 мг, 1,60 ммоль), сполуки 38-F (приклад 38) (555 мг, 1,60 ммоль) та NaHCO₃ (269 мг, 3,20 ммоль) у воді (12 мл) та EtOH (12 мл) перемішували впродовж 20 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та залишок розділяли у воді та EtOAc. Водний шар повторно екстрагували EtOAc та об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄) та концентрували.

Залишок (1,29 г) розчиняли у CH₂Cl₂ (4 мл) та додавали 4н. HCl у діоксані (15,6 мл). Через 1,5 години концентрували суміш досуха, випарювали разом з толуолом та сушили у вакуумі. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₄₁H₄₈N₂O₇Si: 708,91; експеримент: 709,782.

Неочищений залишок (1,09 мг) та DBU (1,17 мл, 7,8 ммоль) у толуолі (20 мл) перемішували при 110 °С. Через 35 хвилин концентрували суміш та залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (5-15 % MeOH/EtOAc) з одержанням сполуки 59-F. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₃₉H₄₂N₂O₆Si: 662,85; експеримент: 663,677.

Стадія 6

Суміш 59-F (680 мг, 1,03 ммоль) у MeOH (10 мл) та ТГФ (10 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали 1М КОН (5,42 мл). Через 30 хвилин реакційну суміш нейтралізували 1н. HCl, екстрагували EtOAc (2x) та об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₃₇H₃₈N₂O₆Si: 634,79; експеримент: 635,466.

Суспензію неочищеного залишку (650 мг), 2,4,6-трифторбензиламіну (214 мг, 1,33 ммоль) та НАТУ (623 мг, 1,64 ммоль) у дихлорметані (6 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (1,34 мл, 7,68 ммоль). Через 2 години розводили суміш водою, екстрагували EtOAc (3x) та об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄), концентрували та залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (50-75 % EtOAc/гексани) з одержанням сполуки 59-G. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₄₄H₄₂F₃N₃O₅Si: 777,9; експеримент: 778,566.

Стадія 7

Розчин 59-G (648 мг, 0,83 ммоль) у ТГФ (10 мл) перемішували на льодяній бані, після чого по краплях додавали 1,0М фторид тетрабутиламонію у ТГФ (0,83 мл) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. По краплях додатково додавали 1,0М фторид тетрабутиламонію у ТГФ (0,1 мл). Через 30 хвилин концентрували реакційну суміш у вакуумі та розводили залишок EtOAc, промивали водою, сушили (Na₂SO₄), концентрували та залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (5 % MeOH/EtOAc). Розчин залишку (290 мг, 0,54 ммоль) у дихлорметані (3 мл) охолоджували до -78 °С, після чого по краплях додавали трифторид діетиламіносірки (0,09 мл, 0,65 ммоль) та реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 2,5 години. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані, реакцію гасили насиченим NaHCO₃, розділяли дві фази та виділену водну фракцію екстрагували CH₂Cl₂. Об'єднували дві органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (1 % MeOH/EtOAc) з одержанням сполуки 59-H. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₈H₂₃F₄N₃O₄: 541,49; експеримент: 542,320.

Стадія 8

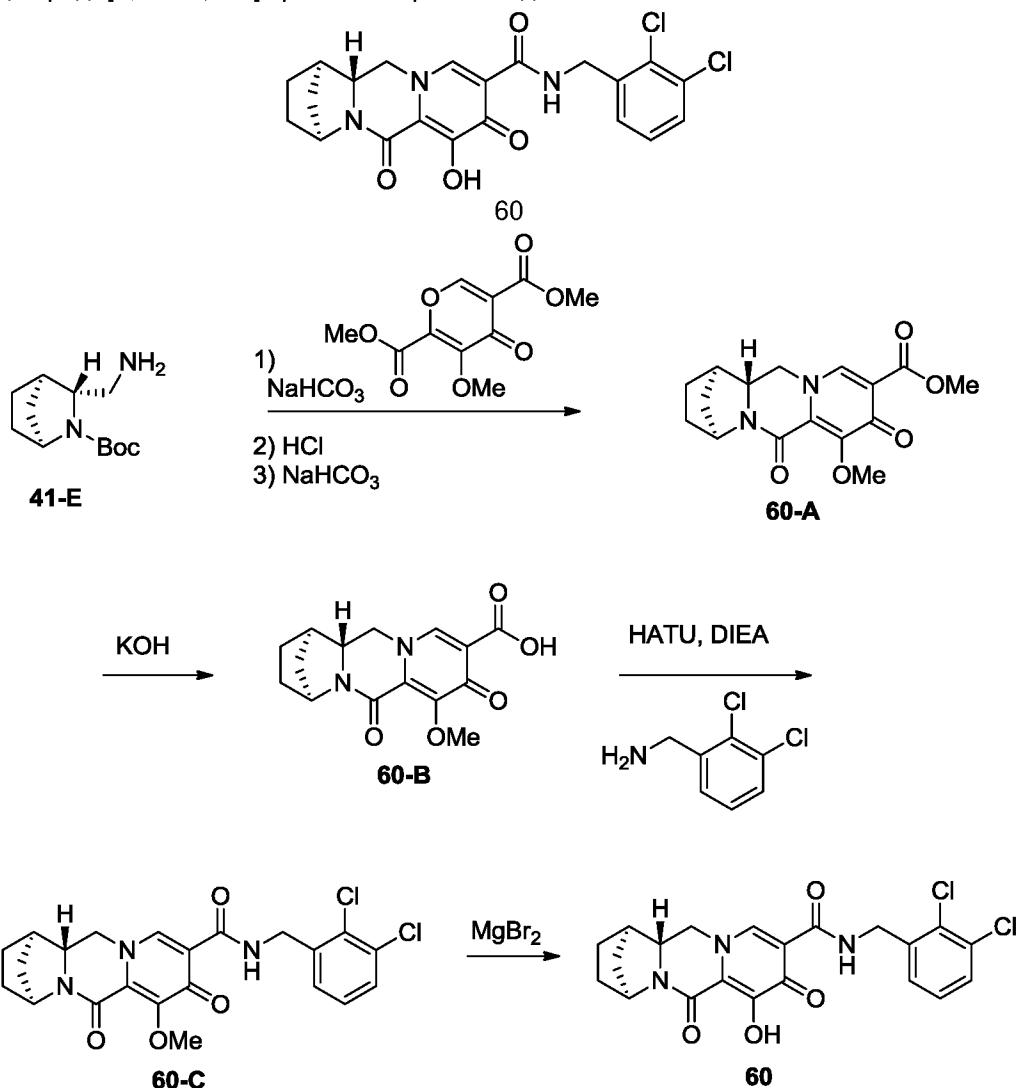
Сполуку 59-H (103 мг, 0,19 ммоль) розчиняли у ТФОК (1,4 мл) при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин та концентрували розчин. Залишок суспендували у ДМФА, фільтрували та

промивали осаджений продукт водою, сушили у вакуумі з одержанням сполуки 59. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₇F₄N₃O₄: 451,37, експеримент: 452,226. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 10,35 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,18 (t, J=8,6 Гц, 2H), 5,15-4,88 (m, 1H), 4,73 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,49 (m, 3H), 4,04 (t, J=12,4 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=12,4, 3,7 Гц, 1H), 2,95-2,76 (m, 1H), 2,26-2,03 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,93, -74,74 (d, J=28,8 Гц), -109,31 (m), -112,51 (m), -165,65 (m).

Приклад 60

Одержання сполуки 60

(1R, 4S, 12aR)-N-(2,3-дихлорбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



Стадія 1

У розчин диметил-3-метоксі-4-оксо-4Н-піран-2,5-дикарбоксилату (5,5 г, 23 ммоль) у MeOH (100 мл) додавали сполуку 41-Е (приклад 41) (5 г, 22 ммоль) та бікарбонат натрію (3,6 г, 43 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 години. Додавали 4М HCl (у діоксані, 55 мл, 221 ммоль) та розчин нагрівали до 50 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Отриману маслянисту речовину розчиняли у бікарбонаті натрію та промивали EtOAc. Потім водні шари екстрагували CH₂Cl₂ (4x). Об'єднані екстракти у CH₂Cl₂ сушили над Na₂SO₄ та концентрували з одержанням сполуки 60-А. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₆H₁₉N₂O₅: 319,13; експеримент: 319,20.

Стадія 2

У суспензію 60-А (3,7 г, 11,6 ммоль) у MeOH (12 мл) та ТГФ (23 мл) додавали водний КОН (2М, 15,7 мл, 31,4 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 10 хвилин. Видаляли леткі речовини у вакуумі та отриманий водний шар підкислювали 1н. HCl. Відфільтровували отриману білу тверду речовину, промивали водою та

сушили у вакуумі з одержанням сполуки 60-В. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,36 (s, 1H), 5,01 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,90 (t, J=12,2 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=12,1, 3,1 Гц, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₅H₁₇N₂O₅: 305,11; експеримент: 305,15.

5 Стадія 3

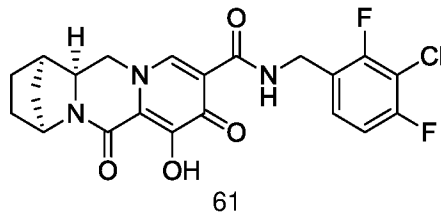
У розчин 60-В (0,10 г, 0,33 ммоль) у CH₂Cl₂ (3,5 мл) додавали (2,3-дихлорфеніл)-метанамін (0,12 г, 0,70 ммоль), НАТУ (0,25 г, 0,66 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,29 мл, 1,64 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі до підтвердження завершення за допомогою РХ/МС. Реакційну суміш розводили CH₂Cl₂ та промивали 1н. НСІ. Водний шар повторно екстрагували CH₂Cl₂ та об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Неочищену речовину розчиняли у гарячому ДМФА та залишали осаджуватися при охолодженні. Фільтрування приводило до одержання 60-С. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂Cl₂N₃O₄: 462,10; експеримент: 462,14.

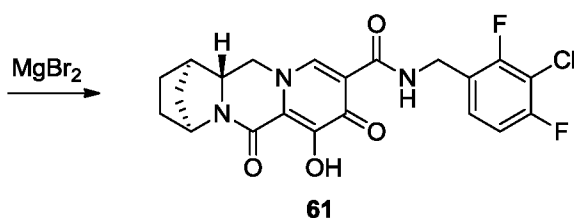
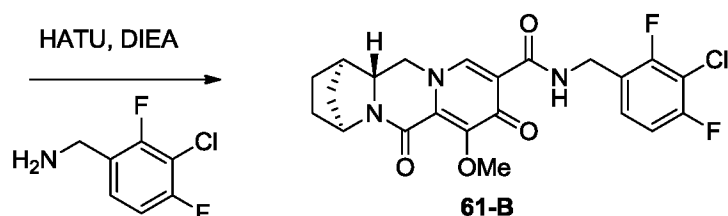
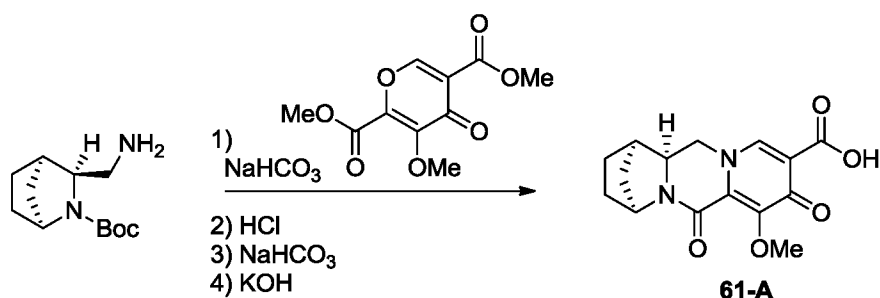
15 Стадія 4

У суспензію 60-С (0,11 г, 0,24 ммоль) у ацетонітрилі (4,5 мл) додавали бромід магнію (0,089 г, 0,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 45 °С впродовж 2,5 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Суспензію розводили CH₂Cl₂ та промивали 1н. НСІ та сольовим розчином. Водні шари повторно екстрагували CH₂Cl₂ (2x) та об'єднані органічні шари сушили над Na₂SO₄ та концентрували у вакуумі. Неочищену тверду речовину розтирали з метанолом та фільтрували з одержанням сполуки 60. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,72 (s, 1H), 10,50 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,45 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,66-1,40 (m, 4H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀Cl₂N₃O₄: 448,08; експеримент: 448,18.

25 Приклад 61

Одержання сполуки 61
(1R, 4S, 12aS)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



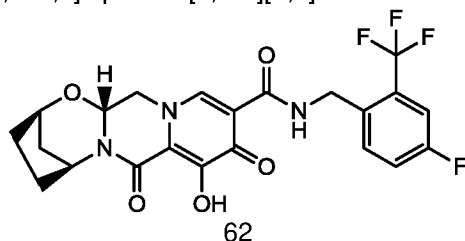


Сполуку 61 отримували аналогічно сполуці у відповідності з прикладом 60 шляхом заміни 41-Е на (1S, 3S, 4R)-трет-бутил-3-(амінометил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (отриманий у прикладі 55) та (2,3-дихлорфеніл)метанаміну на (3-хлор-2,4-дифторфеніл)-метанамін. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 11,85 (s, 1H), 10,45 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,27 (td, 1H), 4,63-4,46 (m, 4H), 4,17 (t, 1H), 4,04 (dt, 1H), 1,76 (d, 1H), 1,73-1,54 (m, 5H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450,10; експеримент: 450,15.

Приклад 62

Одержання сполуки 62

10 (2R, 5S, 13aR)-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід

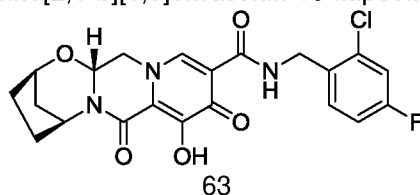


15 Сполуку 62 отримували аналогічно сполуці 42 з використанням (4-фтор-2-(трифторметил)феніл)метанаміну замість (2,4,6-трифторфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,19 (td, 1H), 5,40-5,28 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 2,17-1,98 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5$: 482,13; експеримент: 482,145.

Приклад 63

20 Одержання сполуки 63

(2R, 5S, 13aR)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід

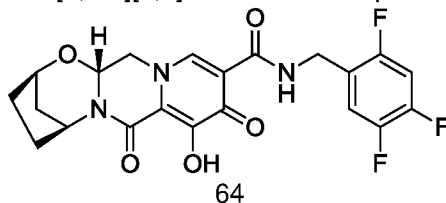


Сполуку 63 отримували аналогічно сполуці 42 з використанням (2-хлор-4-фторфеніл)метанаміну замість (2,4,6-трифторфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,68 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 4,04 (t, 1H), 2,21-2,01 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀ClF₂N₃O₅: 448,10; експеримент: 448,143.

5 Приклад 64

Одержання сполуки 64

(2R, 5S, 13aR)-8-гідрокси-7,9-діоксо-N-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



10

Сполуку 64 отримували аналогічно сполуці 42 з використанням (2,4,5-трифторфеніл)метанаміну замість (2,4,6-трифторфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 6,91 (td, 1H), 5,38 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,12; експеримент: 450,119.

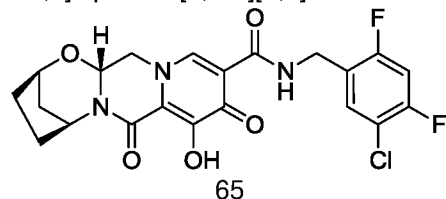
15

Приклад 65

Одержання сполуки 65

(2R, 5S, 13aR)-N-(5-хлор-2,4-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід

20



Сполуку 65 отримували аналогічно сполуці 42 з використанням (5-хлор-2,4-дифторфеніл)метанаміну замість (2,4,6-трифторфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,47 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅: 466,09; експеримент: 466,107.

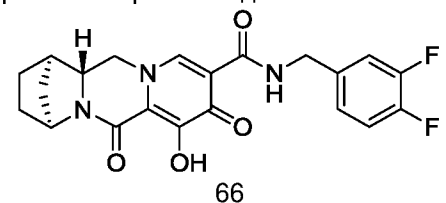
25

Приклад 66

Приклад сполуки 66

(1R, 4S, 12aR)-N-(3,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід

30



Сполуку 66 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (3,4-дифторфеніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,59 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,58 (d, 3H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,70-1,60 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀F₂N₃O₄: 416,13; експеримент: 416,415.

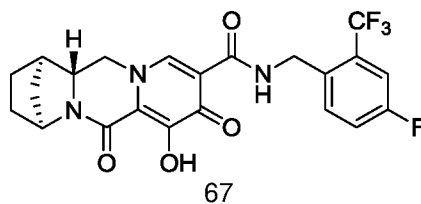
35

Приклад 67

Одержання сполуки 67

(1R, 4S, 12aR)-N-(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід

40



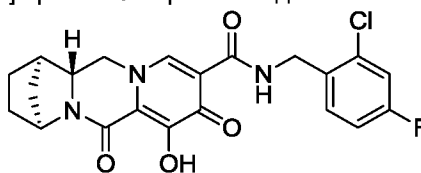
67

Сполуку 67 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (4-фтор-2-(трифторметил)феніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,72 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (td, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,80 (d, 3H), 4,11 (s, 1H), 1,99-1,80 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,71-1,47 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₀F₄N₃O₄: 466,13; експеримент: 466,297.

Приклад 68

Одержання сполуки 68

(1R, 4S, 12aR)-N-(2-хлор-4-фторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



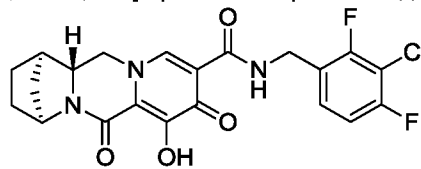
68

Сполуку 68 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (2-хлор-4-фторфеніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,16-4,01 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 4H), 1,75 (d, 1H), 1,70-1,57 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀ClF₂N₃O₄: 432,10; експеримент: 432,214.

Приклад 69

Одержання сполуки 69

(1R, 4S, 12aR)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



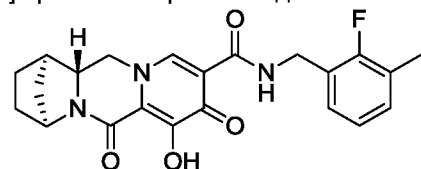
69

Сполуку 69 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (3-хлор-2,4-дифторфеніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,71-1,44 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 450,10; експеримент: 450,27.

Приклад 70

Одержання сполуки 70

(1R, 4S, 12aR)-N-(2-(3-фтор-1-метилфеніл)етил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



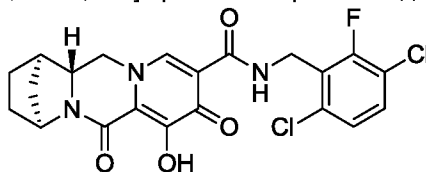
70

Сполуку 70 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (2-фтор-3-метилфеніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,88-3,67 (m, 2H), 2,26 (d, 3H), 1,97-1,79 (m, 3H), 1,78-1,39 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₃FN₃O₄: 412,16; експеримент: 412,26.

Приклад 71

Одержання сполуки 71

(1R, 4S, 12aR)-N-(3,6-дихлор-2-фторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіридо[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



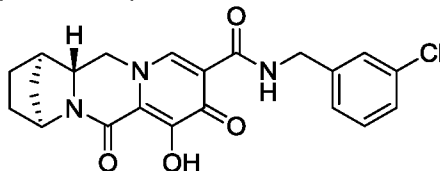
71

Сполуку 71 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (3,6-дихлор-2-фторфеніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,47 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,88-3,68 (m, 2H), 1,99-1,53 (m, 8H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉Cl₂FN₃O₄: 466,07; експеримент: 466,257.

Приклад 72

Одержання сполуки 72

(1R, 4S, 12aR)-N-(3-хлорбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіридо[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



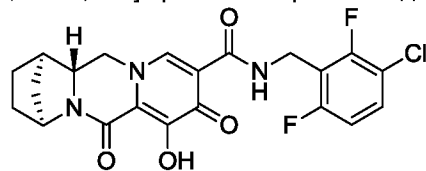
72

Сполуку 72 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (3-хлорфеніл)-метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,44 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42-7,22 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₁ClN₃O₄: 414,11; експеримент: 414,21.

Приклад 73

Одержання сполуки 73

(1R, 4S, 12aR)-N-(3-хлор-2,6-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіридо[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



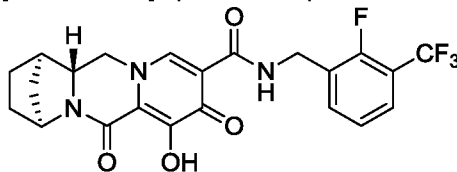
73

Сполуку 73 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (3-хлор-2,6-дифторфеніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,71 (s, 1H), 10,46 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,44 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 450,10; експеримент: 450,16.

Приклад 74

Одержання сполуки 74

(1R, 4S, 12aR)-N-(2-фтор-3-(трифторметил)бензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіридо[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



74

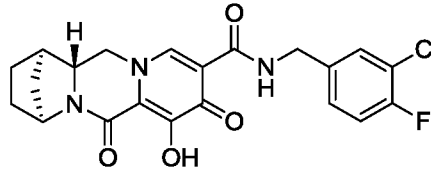
Сполуку 74 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (2-фтор-3-(трифторметил)феніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,76 (s, 1H), 10,48 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (q, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,65 (d,

2H), 4,47 (dd, 1H), 3,96 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₀F₄N₃O₄: 466,13; експеримент: 466,142.

Приклад 75

Одержання сполуки 75

- 5 (1R, 4S, 12aR)-N-(3-хлор-4-фторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіридо[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



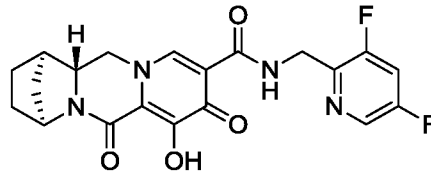
75

- 10 Сполуку 75 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (3-хлор-4-фторфеніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,43 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₀ClF₂N₃O₄: 432,10; експеримент: 432,159.

Приклад 76

Одержання сполуки 76

- 15 (1R, 4S, 12aR)-N-((3,5-дифторпіридин-2-іл)метил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіридо[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



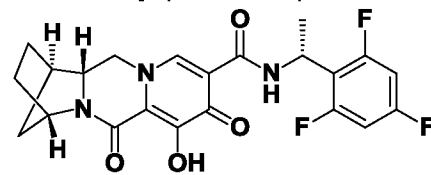
76

- 20 Сполуку 76 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням (3,5-дифторпіридин)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77 (d, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,13; експеримент: 417,189.

Приклад 77

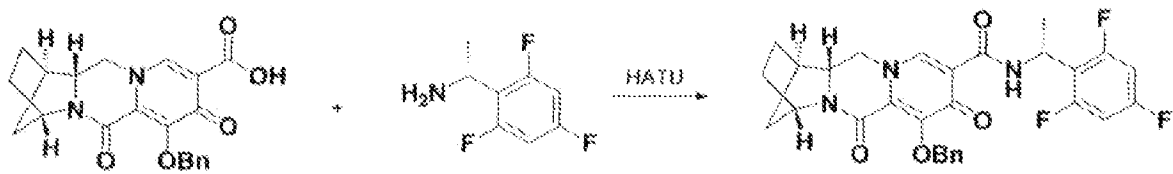
Одержання сполуки 77

- 25 (1R, 4S, 12aR)-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-((R)-1-(2,4,6-трифторфеніл)етил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіридо[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



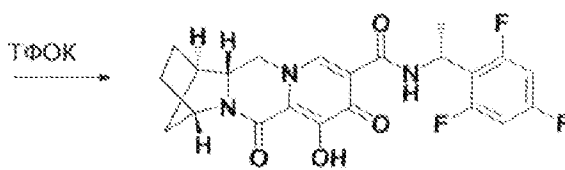
77

- 30



77-A

77-B



77

Стадія 1

У 50 мл круглодонну колбу поміщали 77-А (0,15 г, 0,39 ммоль), (R)-1-(2,4,6-трифторфеніл)етанамін (0,14 г, 0,78 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,25 г, 1,97 ммоль) та HATU (0,29 г, 0,79 ммоль) у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Концентрували реакційну суміш, знову розчиняли у EtOAc (50 мл), промивали насиченим NaHCO₃ (2x), насиченим NH₄Cl та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 77-В у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 538.

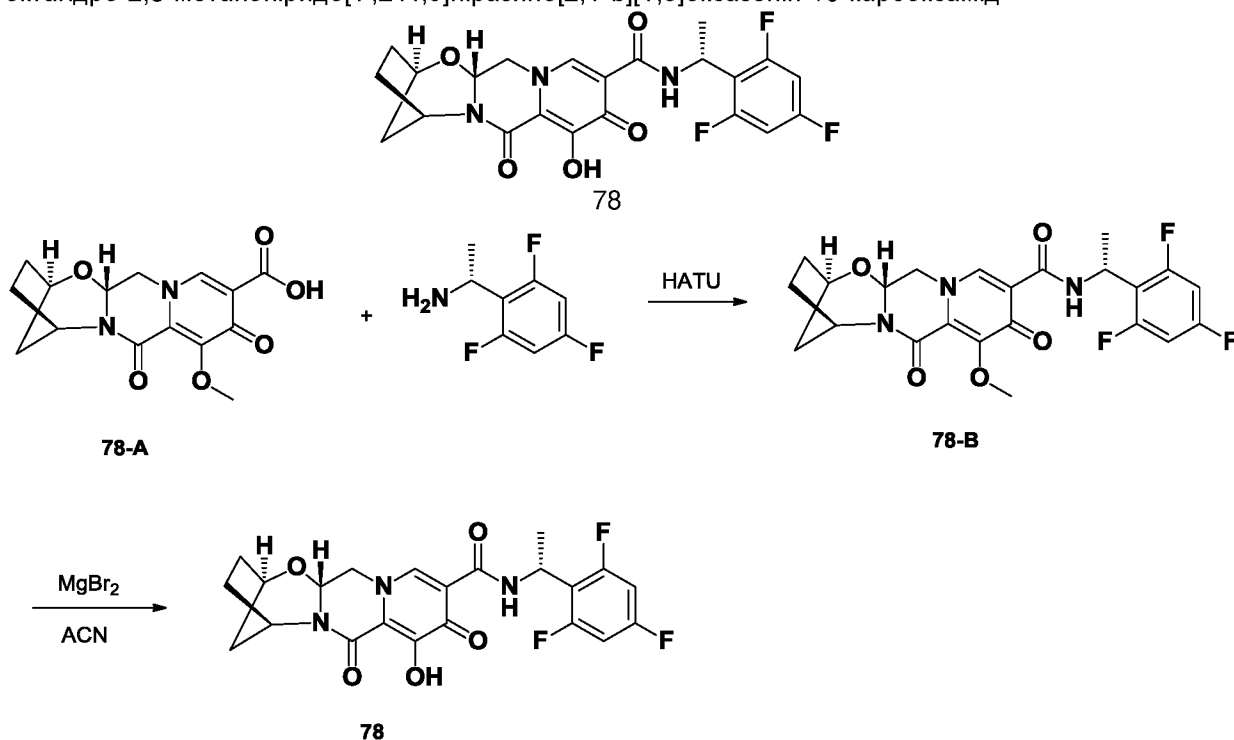
Стадія 2

У 50 мл круглодонну колбу поміщали 77-В (0,20 г, 0,37 ммоль) у ТФОК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Концентрували розчин та очищали залишок шляхом флеш-хроматографії з використанням EtOAc-20 % MeOH у EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 77. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,61 (t, J=8,4 Гц, 2H), 5,60 (dd, J=8,1, 6,9 Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,82 (t, J=12,2 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,4, 3,4 Гц, 1H), 2,75-2,55 (m, 3H), 1,97-1,57 (m, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,65 - -111,29 (m), -111,76 - -113,09 (m). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 448.

Приклад 78

Одержання сполуки 78

(2R, 13aR)-8-гідрокси-7,9-діоксо-N-((R)-1-(2,4,6-трифторфеніл)етил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагідро-2,5-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



25

Стадія 1

У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 78-А (0,30 г, 0,94 ммоль), (R)-1-(2,4,6-трифторфеніл)етанамін (0,39 г, 1,87 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,61 г, 4,87 ммоль) та HATU (0,71 г, 1,87 ммоль) у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Концентрували реакційну суміш, знову розчиняли у EtOAc (50 мл), промивали насиченим NaHCO₃ (2x), насиченим NH₄Cl та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 78-В у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺; експеримент: 478.

35

Стадія 2

У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 78-В (0,4 г, 0,84 ммоль) та бромід магнію (0,4 г, 2,2 ммоль) у ацетонітрилі (5 мл). Реакційну суміш нагрівали до 50 °С. Через 10 хвилин реакційну суміш охолоджували до 0 °С та додавали 1н. хлороводневу кислоту (4 мл). Додатково додавали воду (~5 мл) та відфільтровували тверду речовину, промивали водою та сушили з

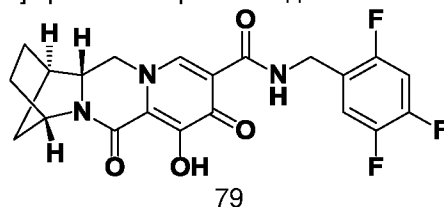
одержанням сполуки 78. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,30 (s, 1H), 10,59 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,60 (t, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,59 (t, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,37 (dd, $J=9,4, 4,1$ Гц, 1H), 5,31-5,09 (m, 1H), 4,64 (t, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,20 (dd, $J=12,9, 4,1$ Гц, 2H), 3,96 (dd, $J=12,8, 9,4$ Гц, 2H), 2,21-1,85 (m, 4H), 1,71-1,43 (m, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -110,37 (tt, $J=8,7, 6,1$ Гц), -112,19 (t, $J=7,2$ Гц). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 464.

5

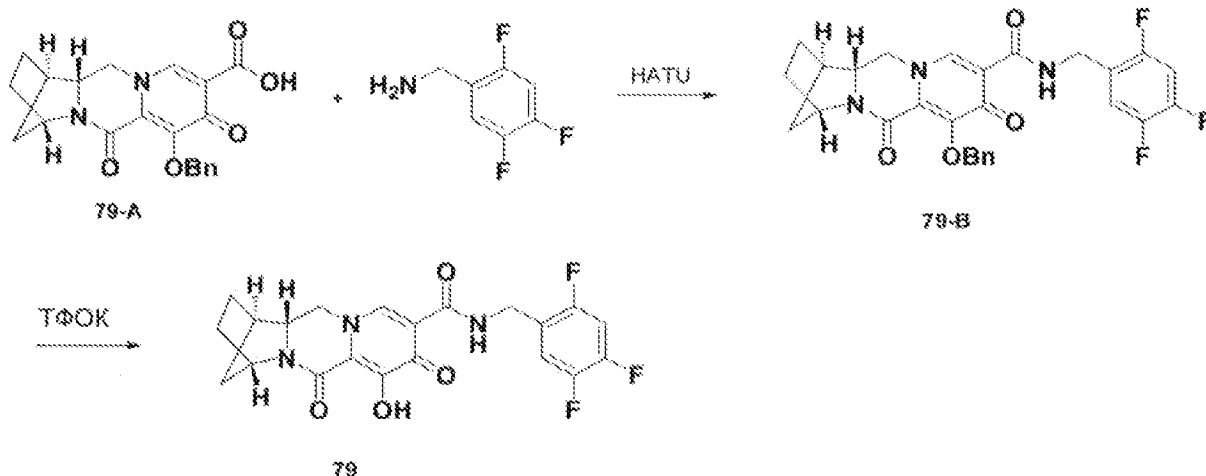
Приклад 79

Одержання сполуки 79

(1R, 4S, 12aR)-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,5-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



10



Стадія 1

У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 79-A (0,12 г, 0,32 ммоль), (2,4,5-трифторфеніл)метанамін (0,10 г, 0,63 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,20 г, 1,58 ммоль) та HATU (0,24 г, 0,63 ммоль) у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Концентрували реакційну суміш, знову розчиняли у EtOAc (50 мл), промивали насиченим NaHCO_3 (2x), насиченим NH_4Cl та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 79-B у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 524.

20

Стадія 2

У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 79-B (0,15 г, 0,29 ммоль) у ТФОК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Концентрували розчин та очищали залишок шляхом флеш-хроматографії з використанням EtOAc-20 % MeOH у EtOAc як елюенти з одержанням сполуки 79. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,65-10,18 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,90 (td, $J=9,7, 6,4$ Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,09 (dd, $J=11,4, 2,6$ Гц, 1H), 3,96-3,66 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,15-1,43 (m, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -120,53 - -120,85 (m), -134,68 - -136,79 (m), -142,26 - -144,11 (m). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 434.

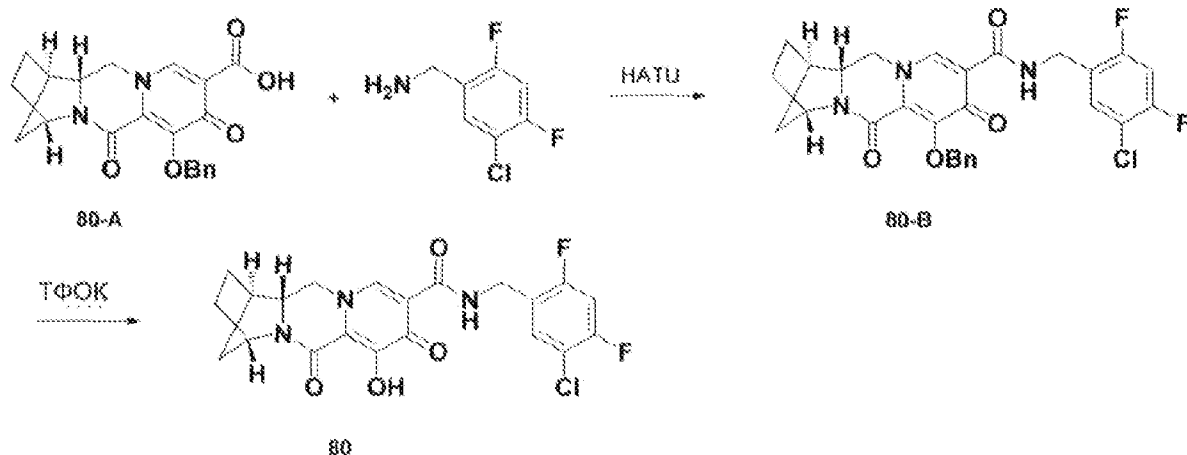
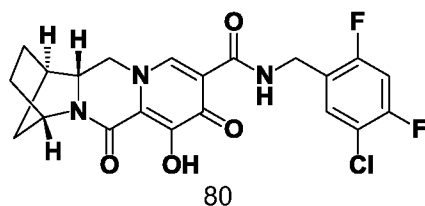
30

Приклад 80

Одержання сполуки 80

(1R, 4S, 12aR)-N-(5-хлор-2,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід

35



Стадія 1

- 5 У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 80-A (0,12 г, 0,32 ммоль), (5-хлор-2,4-дифторфеніл)метанамін (0,11 г, 0,63 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,20 г, 1,58 ммоль) та HATU (0,24 г, 0,63 ммоль) у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Концентрували реакційну суміш, знову розчиняли у EtOAc (50 мл), промивали насиченим NaHCO₃ (2x), насиченим NH₄Cl та сушили над Na₂SO₄.
- 10 Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 80-B у вигляді білої твердої речовини. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 541.

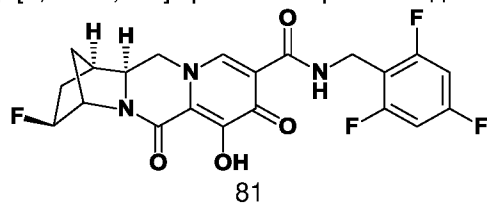
Стадія 2

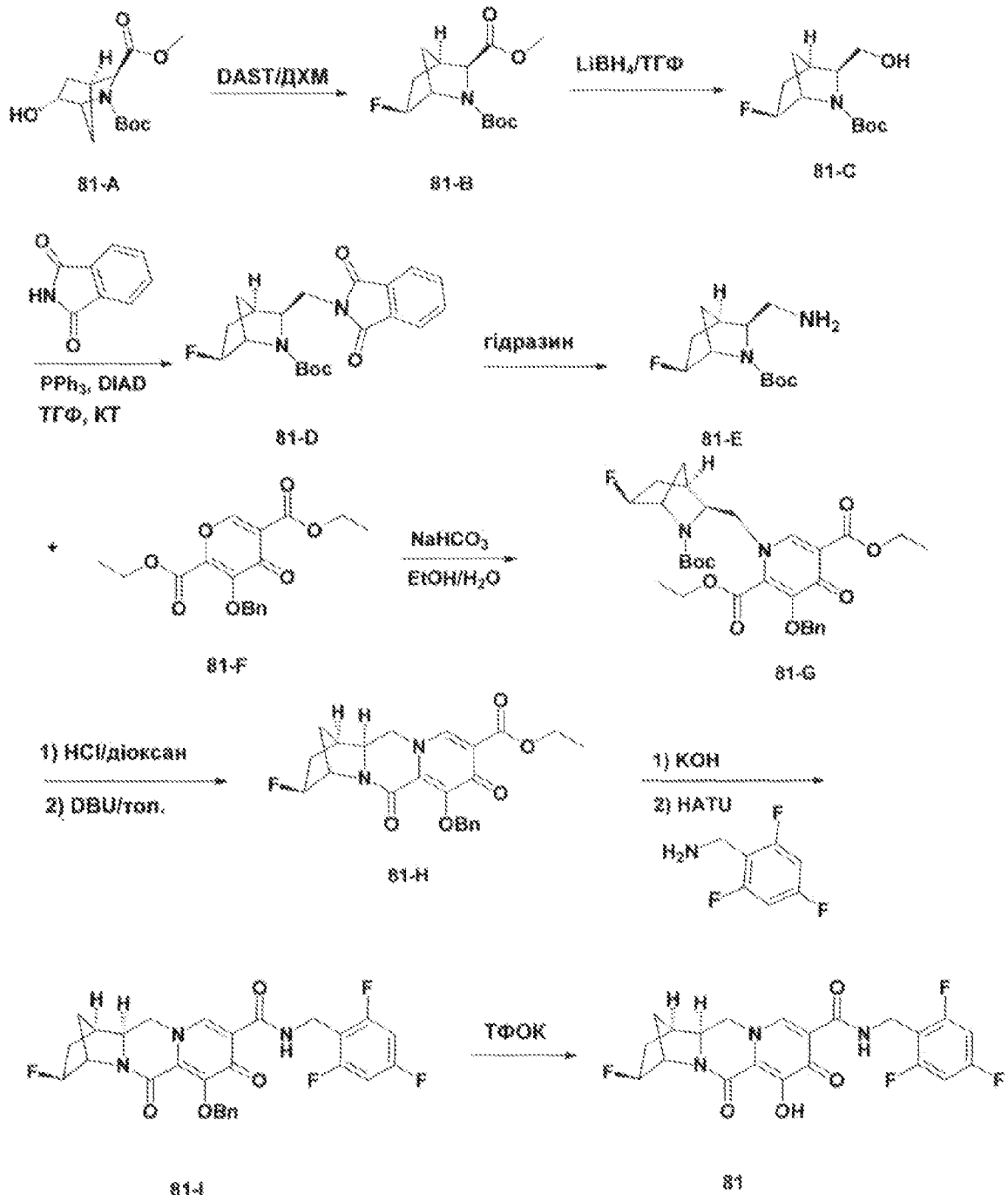
- 15 У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 80-B (0,14 г, 0,26 ммоль) у ТФОК (2 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Концентрували розчин та очищали залишок шляхом флеш-хроматографії з використанням EtOAc-20 % MeOH у EtOAc як елюенти з одержанням сполуки 80. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,40 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,89 (t, J=9,1 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,78-4,48 (m, 2H), 4,08 (dd, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 3,95-3,63 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,22-1,51 (m, 7H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -113,37 (q, J=8,1 Гц), -116,37 (q, J=8,0 Гц). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 451.
- 20

Приклад 81

Одержання сполуки 81

- 25 (1R, 3S, 4S, 12aS)-3-фтор-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 81-A (1,0 г, 3,7 ммоль) у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. повільно додавали трифторид діетиламіносірки (DAST) (0,58 мл, 4,1 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години. Повторно охолоджували суміш до 0 °С. По краплях додавали насичений NaHCO_3 (5 мл) для гасіння реакції. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (100 мл), промивали нас. NaHCO_3 , сольовим розчином та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів- EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 81-B. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ експеримент: 274.

Стадія 2

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 81-B (0,8 г, 3,0 ммоль) у ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С. повільно додавали 2,0M LiBH_4 у ТГФ (3,2 мл, 6,4 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали та перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім розводили реакційну суміш EtOAc (100 мл) та повільно обробляли водою (виділення H_2). Після розділення двох фаз екстрагували водну фракцію EtOAc та об'єднували

дві органічні фракції, промивали водою та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 81-C. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 246.

Стадія 3

5 У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 81-C (0,57 г, 2,3 ммоль), трифенілфосфін (1,3 г, 5,1 ммоль) та фталімід (0,55 г, 3,7 ммоль) у ТГФ (15 мл). Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °C при перемішуванні. У реакційну суміш повільно додавали діізопропілазодикарбоксилат (DIAD) (1,0 мл, 5,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 81-D. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 375.

Стадія 4

15 У розчин 81-D (0,8 г, 2,1 ммоль) у EtOH (40 мл) додавали моногідрат гідразину (0,6 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C при перемішуванні впродовж 3 годин. Після фільтрування для видалення твердих речовин концентрували фільтрат з одержанням сполуки 81-E. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 245.

Стадія 5

20 У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 81-E (0,49 г, 2,0 ммоль) та сполуку 81-F (0,7 г, 2,0 ммоль) у етанолі (7 мл). У реакційну суміш додавали бікарбонат натрію (0,34 г, 4,0 ммоль) у воді (7 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш розводили EtOAc (50 мл) та промивали водою (2x). Водні фракції екстрагували EtOAc (1x) та об'єднували органічні фракції, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Неочищену сполуку 81-G використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 573.

Стадія 6

25 У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 81-G (1,1 г, 1,9 ммоль) у 4н. розчині HCl/діоксан (11 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після концентрування отримували 1,0 г проміжної сполуки. Проміжну сполуку та DBU (1,3 г, 8,8 ммоль) розчиняли у толуолі (10 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C при перемішуванні впродовж 1 години. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 81-H. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 413.

Стадія 7

35 У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 81-H (0,56 г, 1,4 ммоль) у ТГФ (5 мл) та MeOH (5 мл). У реакційну суміш додавали 1н. KOH (4 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Підкислювали реакційну суміш шляхом додавання 1н. HCl (4 мл). Після концентрування залишок випарували разом з толуолом (3x). Половину отриманої неочищеної кислоти, 2,4,6-трифторбензиламін (0,2 г, 1,3 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,41 г, 3,1 ммоль) та HATU (0,48 г, 1,25 ммоль) розчиняли у ДМФА (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили EtOAc (100 мл) та промивали насиченим NaHCO_3 (2x), насиченим NH_4Cl (2x) та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 81-I. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 542.

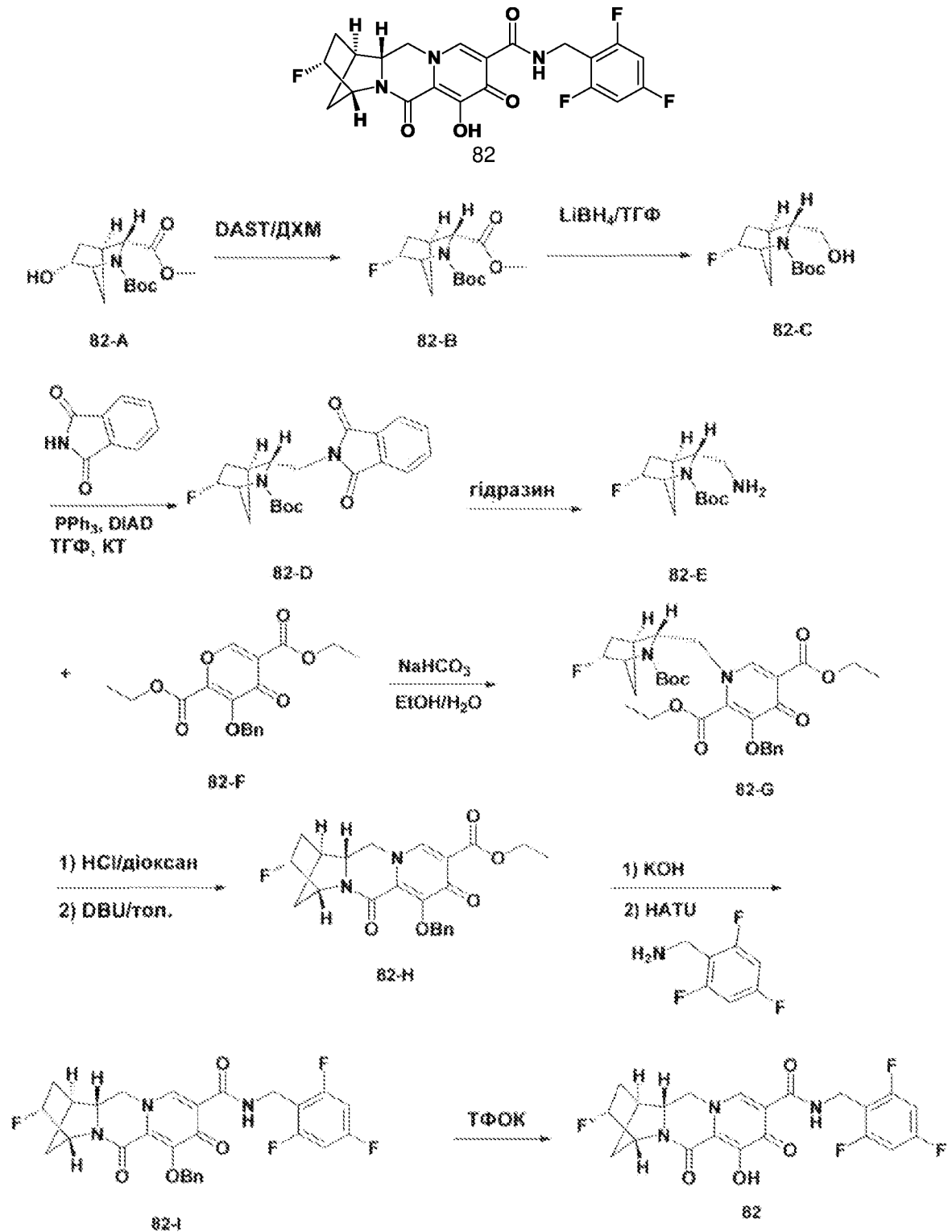
Стадія 8

45 У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 81-I (0,31 г, 0,58 ммоль) у ТФОК (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc-MeOH з одержанням сполуки 81. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,29 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,65 (dd, J=8,7, 7,5 Гц, 2H), 5,05-4,75 (m, 2H), 4,65 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,83 (t, J=12,3 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=12,3, 3,3 Гц, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,25-1,97 (m, 2H), 1,95 (d, J=11,0 Гц, 2H), 1,77 (d, J=11,2 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -108,98 (t, J=8,2 Гц), -112,03 (t, J=7,2 Гц), -168,00. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): експеримент: 452.

Приклад 82

55 Одержання сполуки 82

(1S, 3R, 4R, 12aR)-3-фтор-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



Стадія 1

- 5 У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 82-A (0,6 г, 2,1 ммоль) у ДХМ (6 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. повільно додавали DAST (0,35 мл, 3,0 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години. Повторно охолоджували суміш до 0 °С. По краплях додавали насичений NaHCO_3 (5 мл) для гасіння реакції. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (100 мл), промивали нас. NaHCO_3 , сольовим розчином та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів- EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 82-B. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 274.
- 10

Стадія 2

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 82-B (0,4 г, 1,5 ммоль) у ТГФ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. повільно додавали 2,0М LiBH₄ у ТГФ (1,6 мл, 3,2 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали та перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім розводили реакційну суміш EtOAc (100 мл) та повільно обробляли водою (виділення H₂). Після розділення двох фаз екстрагували водну фракцію EtOAc та об'єднували дві органічні фракції, промивали водою та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 82-C. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 246.

Стадія 3

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 82-C (0,25 г, 1,0 ммоль), трифенілфосфін (0,59 г, 2,2 ммоль) та фталімід (0,24 г, 1,6 ммоль) у ТГФ (10 мл). Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °C при перемішуванні. У реакційну суміш повільно додавали DIAD (0,44 мл, 2,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 82-D. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 375.

Стадія 4

У розчин 82-D (0,35 г, 0,9 ммоль) у EtOH (20 мл) додавали моногідрат гідразину (0,3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °C при перемішуванні впродовж 3 годин. Після фільтрування для видалення твердих речовин концентрували фільтрат з одержанням сполуки 82-E. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 245.

Стадія 5

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 82-E (0,21 г, 0,87 ммоль) та сполуку 82-F (0,3 г, 0,87 ммоль) у етанолі (7 мл). У реакційну суміш додавали бікарбонат натрію (0,15 г, 1,7 ммоль) у воді (7 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш розводили EtOAc (50 мл) та промивали водою (2x). Водні фракції екстрагували EtOAc та об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Неочищену сполуку 82-G використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 573.

Стадія 6

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 82-G (0,49 г, 0,86 ммоль) у 4н. розчині HCl/діоксан (5 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після концентрування отримували 0,4 г проміжної сполуки. Проміжна сполука та DBU (0,6 г, 4,0 ммоль) розчиняли у толуолі (10 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C при перемішуванні впродовж 1 години. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюенти з одержанням сполуки 82-H. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 413.

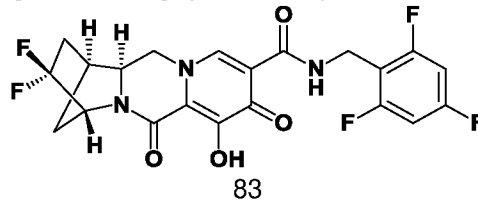
Стадія 7

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 82-H (0,2 г, 0,49 ммоль) у ТГФ (5 мл) та MeOH (5 мл). У реакційну суміш додавали 1н. КОН (1,5 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Підкислювали реакційну суміш шляхом додавання 1н. HCl (1,5 мл). Після концентрування залишок випарювали разом з толуолом (3x). Неочищену кислоту, 2,4,6-трифторбензиламін (0,15 г, 0,95 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,31 г, 2,4 ммоль) та HATU (0,36 г, 0,95 ммоль) розчиняли у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили EtOAc (100 мл) та промивали насиченим NaHCO₃ (2x), насиченим NH₄Cl (2x) та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 82-I. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 542.

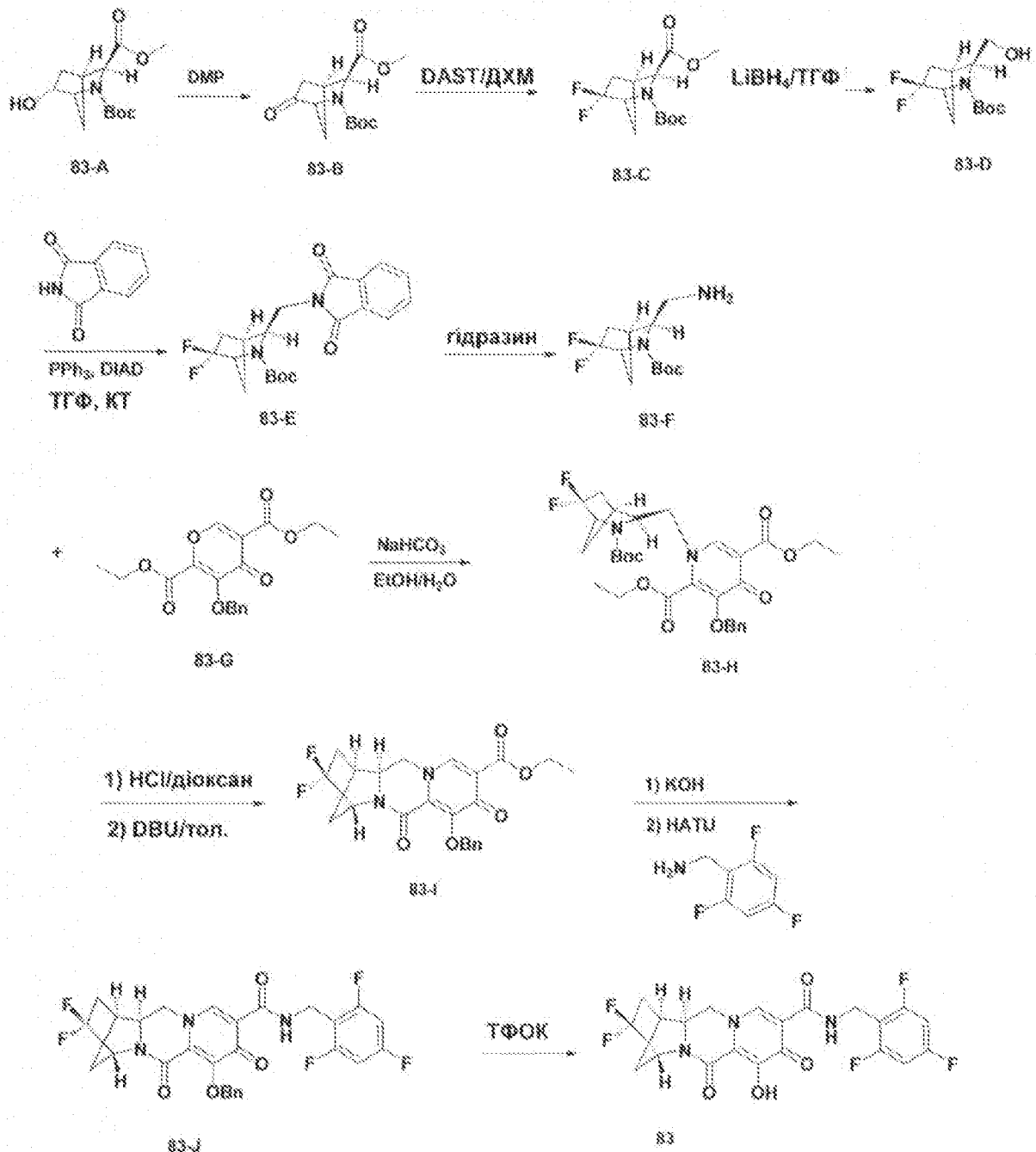
Стадія 8

У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 82-I (0,22 г, 0,41 ммоль) у ТФОК (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc-MeOH з одержанням сполуки 82. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,15-4,77 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,32-3,41 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,86 (dd, J=144,8, 72,3 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -108,98 (t, J=8,2 Гц), -112,03 (t, J=7,2 Гц), -168,00. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): експеримент: 452.

Приклад 83
 Одержання сполуки 83
 (1S, 4R, 12aS)-3,3-дифтор-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



5



Стадія 1

10 У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 83-А (1,0 г, 3,7 ммоль) у ДХМ (20 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. повільно додавали періодинан Десса-Мартіна (1,8 г, 4,2 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням

гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 83-B. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 270.

Стадія 2

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 83-B (0,85 г, 3,2 ммоль) у ДХМ (15 мл).
5 Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. повільно додавали DAST (1,5 мл, 11,3 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Повторно охолоджували суміш до 0 °С. По краплях додавали насичений NaHCO₃ (5 мл) для гасіння реакції. Потім реакційну суміш розводили EtOAc (100 мл), промивали нас. NaHCO₃, сольовим розчином та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 83-C. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 292.

Стадія 3

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 83-C (0,44 г, 1,5 ммоль) у ТГФ (6 мл).
15 Реакційну суміш перемішували при -78 °С. повільно додавали 2,0M LiBH₄ у ТГФ (1,6 мл, 3,2 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали та перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім розводили реакційну суміш EtOAc (100 мл) та повільно додавали воду (виділення H₂). Після розділення двох фаз екстрагували водну фракцію EtOAc та об'єднували дві органічні фракції, промивали водою та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 83-D. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 264.

Стадія 4

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 83-D (0,17 г, 0,65 ммоль), трифенілфосфін (0,37 г, 1,4 ммоль) та фталімід (0,15 г, 1,0 ммоль) у ТГФ (10 мл). Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С при перемішуванні. У реакційну суміш повільно додавали DIAD (0,28 мл, 1,4 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 83-E. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 393.

Стадія 5

У розчин 83-E (0,25 г, 0,64 ммоль) у EtOH (20 мл) додавали моногідрат гідразину (0,3 мл).
30 Реакційну суміш нагрівали до 70 °С при перемішуванні впродовж 3 годин. Після фільтрування для видалення твердих речовин концентрували фільтрат з одержанням сполуки 83-F. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 263.

Стадія 6

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 83-F (0,18 г, 0,69 ммоль) та сполуку 83-G (0,324 г, 0,69 ммоль) у етанолі (7 мл). У реакційну суміш додавали бікарбонат натрію (0,12 г, 1,4 ммоль) у воді (7 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш розводили EtOAc (50 мл) та промивали водою. Водні фракції екстрагували EtOAc та об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Неочищену сполуку 83-H використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 591.

Стадія 7

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 83-H (0,4 г, 0,68 ммоль) у 4н. розчині HCl/діоксан (3,8 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після концентрування отримували 0,35 г проміжної сполуки. Проміжна сполука та DBU (0,51 г, 3,3 ммоль) розчиняли у толуолі (10 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110 °С при перемішуванні впродовж 1 години. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 83-I. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 431.

Стадія 8

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 83-I (0,2 г, 0,47 ммоль) у ТГФ (5 мл) та MeOH (5 мл). У реакційну суміш додавали 1н. KOH (1,4 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Підкислювали реакційну суміш шляхом додавання 1н. HCl (1,4 мл). Після концентрування залишок випарювали разом з толуолом (3x). Неочищену кислоту, 2,4,6-трифторбензиламін (0,14 г, 0,91 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,29 г, 2,2 ммоль) та HATU (0,35 г, 0,91 ммоль) розчиняли у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили EtOAc (100 мл) та промивали насиченим NaHCO₃ (2x), насиченим NH₄Cl (2x) та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 83-J. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 560.

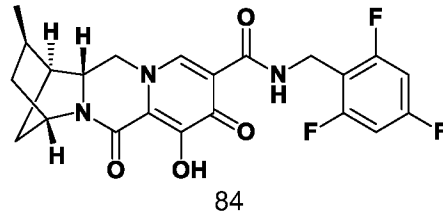
Стадія 9

У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 83-Ж (0,18 г, 0,32 ммоль) у ТФОК (3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc-MeOH з одержанням сполуки 83 у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,29 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, J=8,7, 7,5 Гц, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,05 (t, J=11,5 Гц, 1H), 2,97 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,49-2,08 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -92,32 (ddd, J=225,6, 22,5, 9,1 Гц), -107,64 - -109,54 (m), -112,05 (t, J=7,0 Гц), -114,67 (d, J=226,7 Гц). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): експеримент: 470.

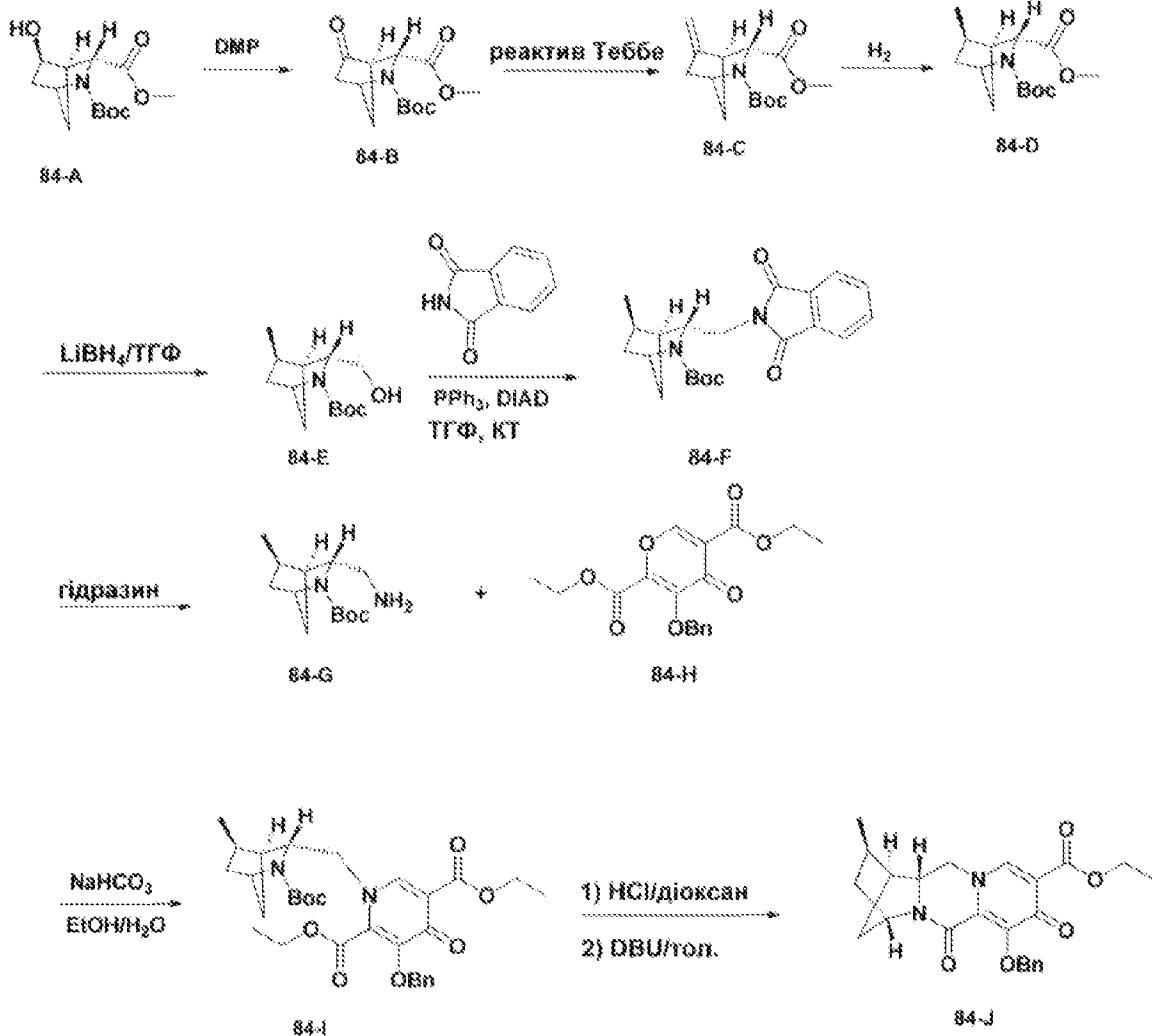
Приклад 84

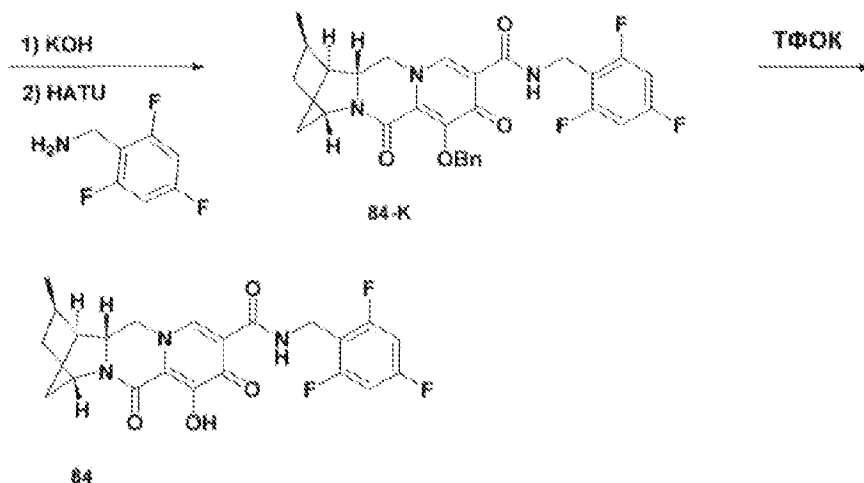
Одержання сполуки 84

(1S, 2R, 4S, 12aR)-7-гідрокси-2-метил-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



15





Стадія 1

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 84-А (1,6 г, 5,9 ммоль) у ДХМ (20 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. повільно додавали періодинан Десса-Мартіна (4,9 г, 11,7 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 84-В. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 270.

Стадія 2

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 84-В (1,3 г, 4,8 ммоль) у ТГФ (30 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. повільно додавали реактив Теббе (0,5М у толуолі, 19,4 мл, 9,7 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Повторно охолоджували суміш до 0 °С. По краплях додавали насичений NaHCO₃ (5 мл) для гасіння реакції. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі ще 15 хвилин та фільтрували через целіт. Осад промивали ДХМ (2х). Концентрували об'єднані фільтрати у вакуумі та очищали залишок шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 84-С. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 268.

Стадія 3

У розчин (продукти N₂) 84-С (0,9 г, 3,4 ммоль) у EtOH (20 мл) додавали Pd/C (0,18 г). Суміш перемішували у атмосфері Н₂ впродовж 3 годин. Суміш фільтрували через целіт та концентрували фільтрат з одержанням сполуки 84-Д. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 270.

Стадія 4

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 84-Д (0,9 г, 3,3 ммоль) у ТГФ (6 мл). Реакційну суміш перемішували при -78 °С. повільно додавали 2,0М LiBH₄ в ТГФ (13,2 мл, 26,4 ммоль). Потім реакційну суміш нагрівали та перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Потім розводили реакційну суміш EtOAc (100 мл) та повільно додавали воду (виділення Н₂). Після розділення двох фаз екстрагували водну фракцію EtOAc та об'єднували дві органічні фракції, промивали водою та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 84-Е. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 242.

Стадія 5

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 84-Е (0,4 г, 1,66 ммоль), трифенілфосфін (0,96 г, 3,6 ммоль) та фталімід (0,39 г, 2,7 ммоль) у ТГФ (15 мл). Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С при перемішуванні. У реакційну суміш повільно додавали DIAD (0,7 мл, 3,6 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 84-Ф. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 371.

Стадія 6

У розчин 84-Ф (0,55 г, 1,5 ммоль) у EtOH (20 мл) додавали моногідрат гідразину (0,3 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С при перемішуванні впродовж 3 годин. Після фільтрування для видалення твердих речовин концентрували фільтрат з одержанням сполуки 84-Г. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 241.

Стадія 7

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 84-G (0,35 г, 1,4 ммоль) та сполуку 84-H (0,5 г, 1,4 ммоль) у етанолі (10 мл). У реакційну суміш додавали бікарбонат натрію (0,24 г, 2,8 ммоль) у воді (10 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 ночі. Суміш розводили EtOAc (50 мл) та промивали водою (2x). Водні фракції екстрагували EtOAc та об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Неочищену сполуку 84-I використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 583.

Стадія 8

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 84-I (0,84 г, 1,4 ммоль) у 4н. розчині HCl/діоксан (8,2 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після концентрування отримували 0,74 г проміжної сполуки. Проміжну сполуку та DBU (1,1 г, 7,2 ммоль) розчиняли у толуолі (10 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110 °C при перемішуванні впродовж 1 години. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 84-J. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 409.

Стадія 9

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 84-J (0,4 г, 0,98 ммоль) у ТГФ (5 мл) та MeOH (5 мл). У реакційну суміш додавали 1н. КОН (3,0 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Підкислювали реакційну суміш шляхом додавання 1н. HCl (3,0 мл). Після концентрування залишок випарювали разом з толуолом (3x). Неочищену кислоту, 2,4,6-трифторбензиламін (0,32 г, 1,96 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,63 г, 4,9 ммоль) та HATU (0,74 г, 1,9 ммоль) розчиняли у ДХМ (10 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили EtOAc (100 мл) та промивали насиченим NaHCO₃ (2x), насиченим NH₄Cl (2x) та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 84-K. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 538.

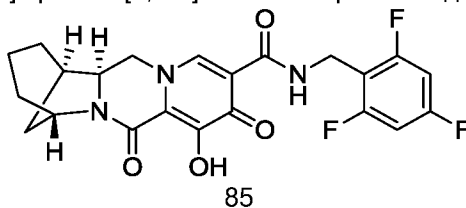
Стадія 10

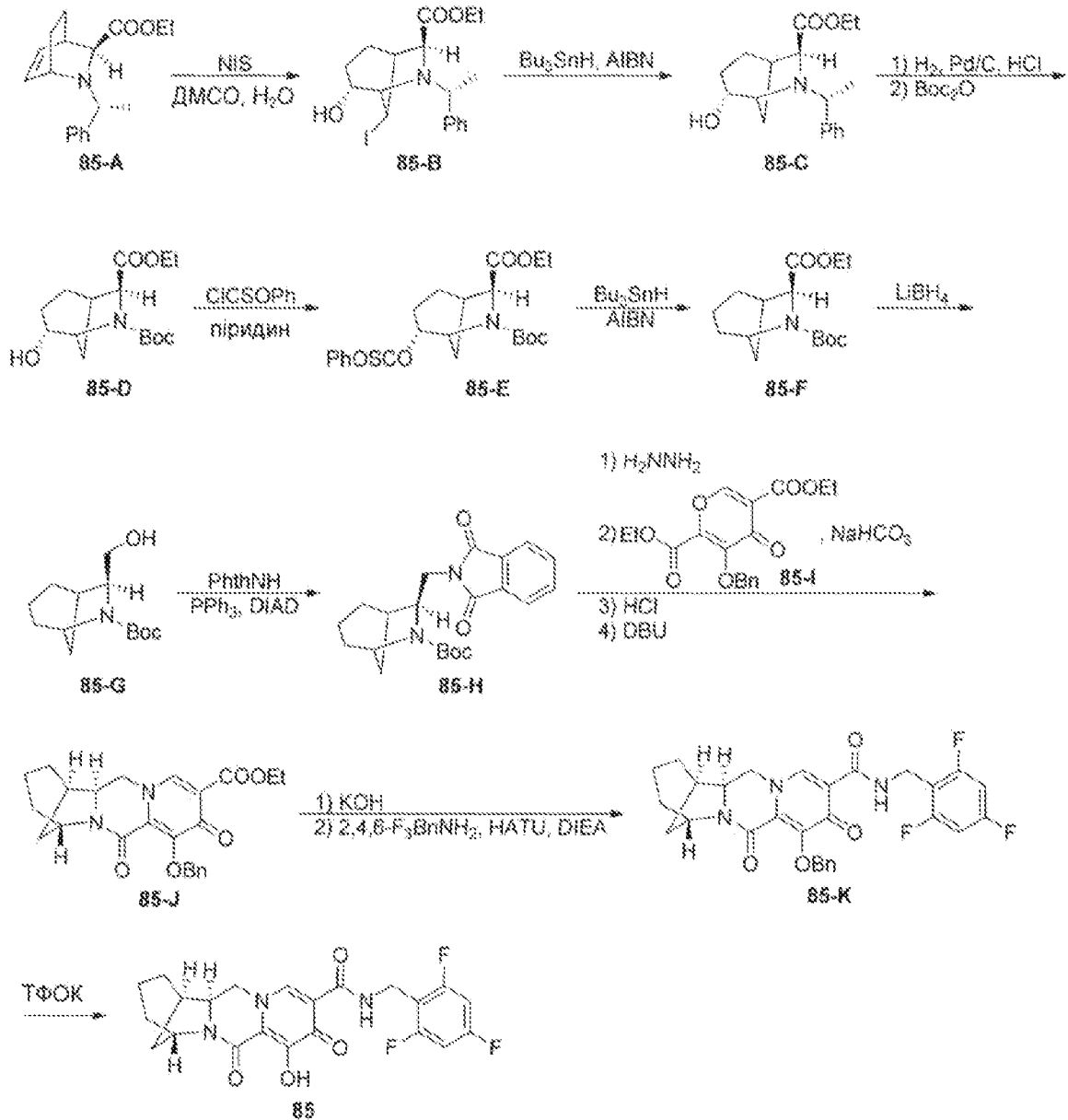
У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 84-K (0,5 г, 0,93 ммоль) у ТФОК (6 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc-MeOH з одержанням сполуки 84. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,77-4,52 (m, 3H), 4,08 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,88 (d, J=12,3 Гц, 1H), 2,47 (d, J=3,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,16 (ddd, J=14,3, 11,2, 3,6 Гц, 1H), 1,93-1,57 (m, 3H), 1,29-1,19 (m, 1H), 1,17 (d, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,24, -111,98. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): експеримент: 448.

Приклад 85

Одержання сполуки 85

(6aS, 7R, 11S)-1-гідрокси-2,13-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,6a, 7,8,9,10,11,13-октагідро-2H-7,11-метанопіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]азепін-3-карбоксамід





Стадія 1

Розчин 85-A (1100 мг, 3,855 ммоль) у ДМСО (6 мл) та воді (0,75 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N-йодсукцинімід (885 мг, 3,934 ммоль). Через 2 години додатково додавали N-йодсукцинімід (88 мг, 0,391 ммоль) та отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 години. Темно-коричневу реакційну суміш розводили EtOAc та промивали сумішшю 10 % водн. розчину Na₂S₂O₃ та водн. розчину NaHCO₃ (суміш ~1:4), а потім водою (що містить деяку кількість сольового розчину). Після екстракції водних фракцій EtOAc об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 85-B. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51-7,44 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 3H), 4,22-4,05 (m, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,77 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,27 (t, J=4,5 Гц, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,30 (dddd, J=14,8, 13,1, 7,2, 5,8 Гц, 1H), 2,14 (dddd, J=14,8, 13,0, 6,1, 2,1 Гц, 1H), 1,97 (d, J=8,9 Гц, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 4H), 1,24 (t, J=7,1 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₈H₂₅INO₃: 430,1; експеримент: 430,0.

Стадія 2

Розчин 85-B (993 мг, 2,313 ммоль), AIBN (305 мг, 1,857 ммоль) та гідриду трибутилолова (1392 мг, 4,799 ммоль) у толуолі (15 мл) перемішували при 100 °C. Через 2 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc та промивали водою та сольовим розчином. Після екстракції водних фракцій EtOAc об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з

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

Стадія 3

Суміш 85-C (725 мг, 2,39 ммоль) та 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (351 мг) у EtOH (25 мл) та 4н. HCl у діоксані (0,9 мл) перемішували у атмосфері H_2 . Через 2 години фільтрували реакційну суміш та концентрували фільтрат. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 200,13; експеримент: 200,1. Після випарювання разом з толуолом (x2) залишок та Woc_2O (720 мг, 3,299 ммоль) у ТГФ (15 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (1,2 мл, 6,889 ммоль). Через 1 годину реакційну суміш розводили водою та екстрагували EtOAc (x2). Після промивання органічних екстрактів водою об'єднані екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 85-D, яка напевно являла собою суміш ротамерів. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,42-3,97 (m, 5H), 2,62 (d, J=5,6 Гц, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,80 (td, J=13,7, 6,7 Гц, 1H), 1,66 (dd, J=12,3, 6,6 Гц, 2H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,42 (s, 7H), 1,28 (dt, J=9,5, 7,1 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 300,2; експеримент: 299,7.

Стадія 4

У розчин 85-D (568 мг, 1,897 ммоль) та піридину (0,25 мл, 3,091 ммоль) у ТГФ (5 мл) додавали феніл-хлортіоноформіат (0,3 мл, 2,169 ммоль) при 0 °С, швидко утворювалася нерозчинна речовина. Після витримування при 0 °С впродовж ~30 хвилин додавали додаткові кількості піридину (0,3 мл, 3,709 ммоль) та феніл-хлортіоноформіату (0,3 мл, 2,169 ммоль). Після витримування при 0 °С впродовж 1,5 години та кімнатній температурі впродовж 1 години концентрували суміш та розчиняли залишок у EtOAc та воді. Після розділення двох шарів органічну фракцію промивали ~0,1н. HCl, насиченим водним NaHCO_3 та сольовим розчином. Після екстракції водних фракцій EtOAc об'єднані органічні фракції сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням EtOAc/гексанів як елюентів з одержанням сполуки 85-E. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,37 (m, 2H), 7,30 (t, J=6,9 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=8,0, 4,0 Гц, 2H), 5,54 (dt, J=9,0, 4,9 Гц, 1H), 4,50 (dt, J=9,8, 5,3 Гц, 1H), 4,35 (dd, J=21,4, 5,0 Гц, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,30 (dt, J=9,4, 7,1 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}$: 436,2; експеримент: 435,8.

Стадія 5

Суміш 85-E (602 мг, 1,382 ммоль), AIBN (182 мг, 1,108 ммоль) та гідриду трибутиллова (608 мг, 2,096 ммоль) у толуолі (8 мл) перемішували при 100 °С. Через 1 годину концентрували реакційну суміш та розчиняли залишок у EtOAc, після чого промивали водою та сольовим розчином. Після екстракції водних фракцій EtOAc об'єднані органічні фракції сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням EtOAc/гексанів як елюенти з одержанням сполуки 85-F, яка напевно являла собою суміш ротамерів. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,37-4,06 (m, 4H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 0,65H), 1,93-1,80 (m, 1,35H), 1,54 (s, 5H), 1,46 (s, 3,15H), 1,42 (s, 5,85H), 1,27 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 228,1; експеримент: 227,9.

Стадія 6

Повторно очищали сполуку 85-F (420 мг) та очищену сполуку 85-F у ТГФ (3 мл) перемішували при 0 °С, після чого додавали 2,0М LiBH_4 у ТГФ (1,5 мл). Через 5 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 17 годин та додатково додавали 2,0М LiBH_4 у ТГФ (1,5 мл) при кімнатній температурі. Після витримування впродовж 23 годин при кімнатній температурі додатково додавали 2,0М LiBH_4 у ТГФ (3 мл) та отриману суміш перемішували впродовж ~72 годин. Після перемішування реакційної суміші при 0 °С, повільного додавання води та додаткового розведення водою екстрагували продукт EtOAc (x2). Екстракти промивали водою, об'єднували, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексану-EtOAc як елюентів з одержанням 85-G. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,12 (t, J=5,3 Гц, 1H), 3,99 (dd, J=12,0, 7,9 Гц, 1H), 3,85 (dd, J=8,0, 4,7 Гц, 1H), 3,73 (dd, J=11,9, 1,4 Гц, 1H), 2,28 (d, J=4,6 Гц, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,43-1,33 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 186,1; експеримент: 186,0.

Стадія 7

Розчин 85-G (198 мг, 0,820 ммоль), фталіміду (200 мг, 1,359 ммоль) та PPh₃ (488 мг, 1,861 ммоль) у ТГФ (10 мл) перемішували на бані при 0 °С, після чого додавали DIAD (0,36 мл, 1,828 ммоль). Після витримання при 0 °С впродовж 30 хвилин перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 17 годин. Концентрували реакційну суміш та очищали залишок шляхом флеш-хроматографії з використанням гексану-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 85-H, яка напевно являла собою суміш ротамерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (dd, J=5,4, 3,1 Гц, 2H), 7,69 (dd, J=5,4, 3,1 Гц, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,19 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,31-2,14 (m, 1H), 2,05 (d, J=16,5 Гц, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,61-1,30 (m, 12H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₇N₂O₄: 371,2; експеримент: 370,8.

Стадія 8

У розчин 85-H (270 мг, 0,729 ммоль) у EtOH (12 мл) додавали гідрат гідразину (0,145 мл, 3,083 ммоль) при кімнатній температурі та отриманий розчин перемішували при 70 °С. Через 1,5 години суміш охолоджували до 0 °С та розводили діетиловим ефіром (30 мл), після чого перемішували впродовж 1 години при 0 °С. Фільтрували суміш та концентрували фільтрат. Залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та фільтрували для видалення деяких нерозчинних речовин. Концентрували отриманий фільтрат. Залишок, об'єднаний з 85-I (257 мг, 0,742 ммоль) та NaHCO₃ (131 мг, 1,559 ммоль) у воді (3 мл) та EtOH (3 мл), перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину суміш розводили водою та екстрагували EtOAc (x2). Після промивання екстрактів водою об'єднували органічні екстракти, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. У розчин залишку у CH₂Cl₂ (2 мл) додавали 4n. HCl у діоксані (6 мл). Після витримання впродовж 1,5 години при кімнатній температурі концентрували розчин та випарювали разом з толуолом. Суміш залишку та DBU (0,6 мл, 4,012 ммоль) у толуолі (5 мл) перемішували на бані при 100 °С. Через 1 годину додатково додавали DBU (0,3 мл, 2,006 ммоль) та суміш перемішували ще 1 години при 100 °С. Після концентрування суміші залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням EtOAc-20 % MeOH/EtOAc як елюенти з одержанням сполуки 85-J. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,44 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,10 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,44-4,28 (m, 3H), 4,23 (t, J=13,0 Гц, 1H), 3,99 (ddt, J=10,2, 6,3, 3,6 Гц, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,29 (dt, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 1,84 (dt, J=10,8, 5,3 Гц, 2H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,57 (d, J=11,7 Гц, 1H), 1,48 (ddd, J=20,9, 12,3, 5,5 Гц, 1H), 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₄H₂₇N₂O₅: 423,2; експеримент: 423,3.

Стадія 9

Суміш 85-J (214 мг, 0,507 ммоль) у ТГФ (4 мл) та MeOH (4 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали 1n. KOH (1,1 мл). Через 30 хвилин концентрували реакційну суміш до ~1 мл, підкислювали 1n. HCl (~1,2 мл) та розводили сольовим розчином, після чого екстрагували CH₂Cl₂ (20 мл x2). Об'єднані екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували з одержанням неочищеної кислоти. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₃N₂O₅: 395,2; експеримент: 395,3.

Суміш неочищеної кислоти (199 мг, 0,505 ммоль), 2,4,6-трифторбензиламіну (130 мг, 0,807 ммоль) та NATU (304 мг, 0,800 ммоль) у CH₂Cl₂ (6 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,62 мл, 3,559 ммоль). Через 30 хвилин концентрували реакційну суміш та залишок розчиняли у EtOAc, промивали насиченим водним NH₄Cl (x2), насиченим водним NaHCO₃ (x2) та сольовим розчином. Після екстракції водних фракцій EtOAc об'єднували дві органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням EtOAc-20 % MeOH/EA як елюенти з одержанням сполуки 85-K. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,40 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,33 (ddd, J=7,7, 6,3, 1,5 Гц, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 2H), 5,37 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5,17 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,76-4,57 (m, 2H), 4,46 (dd, J=6,0, 4,3 Гц, 1H), 4,34 (t, J=12,4 Гц, 1H), 4,07 (dd, J=12,4, 3,6 Гц, 1H), 3,91 (dt, J=12,4, 3,9 Гц, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, J=11,8, 6,2 Гц, 1H), 1,92 (dt, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,67 (d, J=11,7 Гц, 1H), 1,52 (dddt, J=25,5, 17,0, 11,8, 5,3 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -109,15 (dq, J=15,0, 7,5, 7,1 Гц, 1F), -111,85 (t, J=6,8 Гц, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₉H₂₇F₃N₃O₄: 538,2; експеримент: 538,3.

Стадія 10

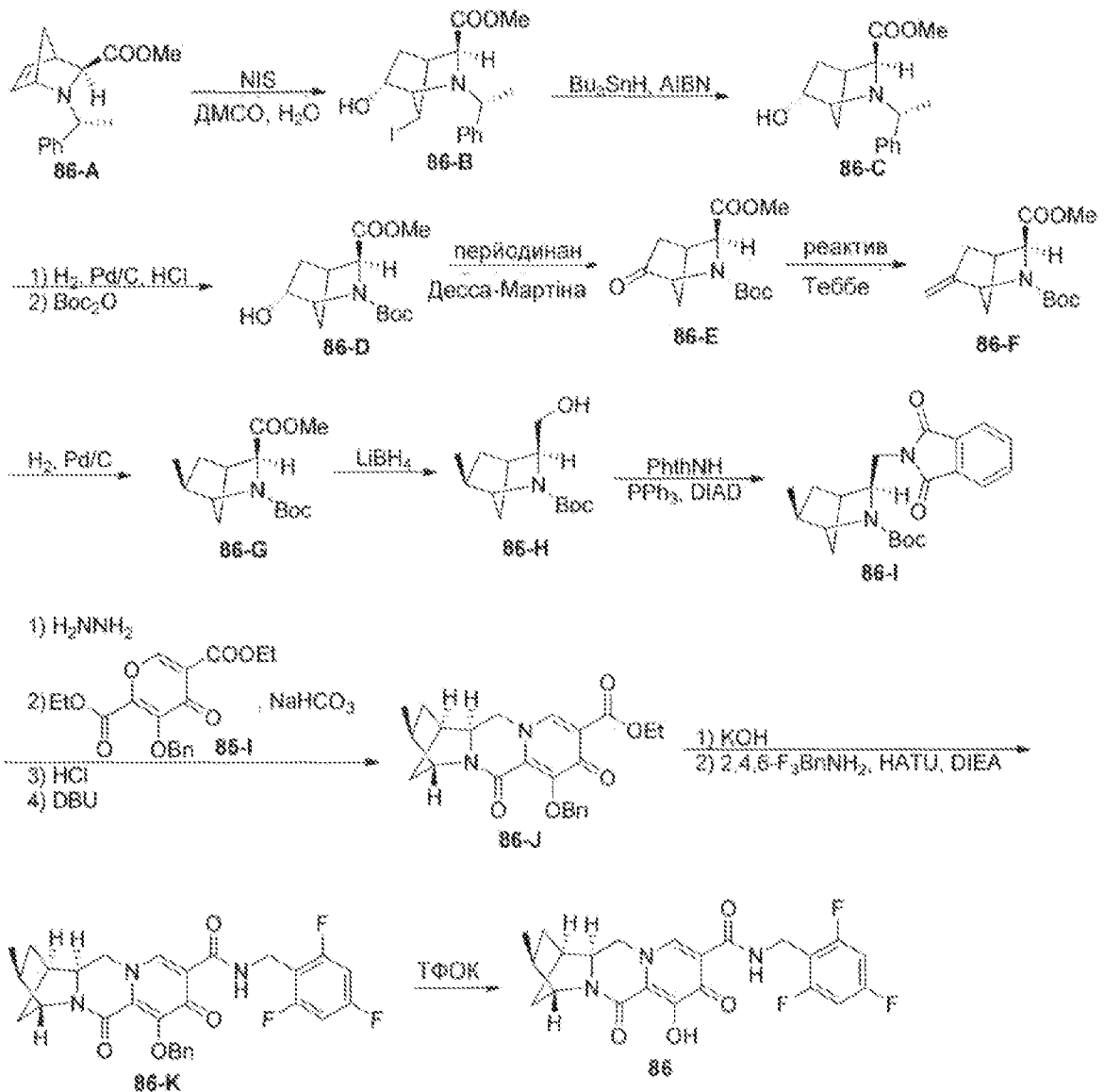
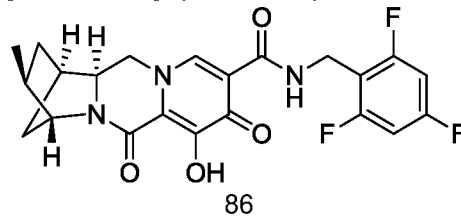
Сполуку 85-K (187 мг, 0,348 ммоль) розчиняли у трифтороцтовій кислоті (3 мл) при кімнатній температурі та перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину концентрували розчин та розчиняли залишок у CH₂Cl₂. Після промивання розчину 0,1n. HCl екстрагували водну фракцію CH₂Cl₂ (x2). Об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням CH₂Cl₂-20 % MeOH у CH₂Cl₂ як

елюентів з одержанням 150 мг (96 %) сполуки 85. Сполуку 85 додатково очищали шляхом перекристалізації з метанолу (10 мл) з одержанням сполуки 85. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,09 (s, 1H), 10,39 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,74-6,48 (m, 2H), 4,64 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,59 (dd, J=6,1, 4,4 Гц, 1H), 4,36-4,18 (m, 2H), 4,12 (dt, J=12,4, 4,1 Гц, 1H), 2,68-2,47 (m, 1H), 2,25-2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,66-1,48 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -109,23 (ddd, J=15,1, 8,6, 6,0 Гц, 1F), -112,02 (t, J=6,9 Гц, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₁F₃N₃O₄: 448,2; експеримент: 448,3.

Приклад 86

Одержання сполуки 86

(1R, 3S, 4R, 12aS)-7-гідрокси-3-метил-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



15 Стадія 1

Розчин 86-A (10,160 г, 39,48 ммоль) у ДМСО (52 мл) та воді (6,5 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N-йодсукцинімід (8,888 г, 39,50 ммоль). Через 30

хвилин темно-коричневу реакційну суміш розводили EtOAc та промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, 10 % водним розчином Na₂S₂O₃ та сольовим розчином. Після екстракції водних фракцій EtOAc об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 86-B у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,19 (m, 5H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,79 (q, J=1,6 Гц, 1H), 3,72 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (dd, J=3,9, 1,6 Гц, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,13 (ddd, J=14,3, 7,8, 1,7 Гц, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,91 (dtd, J=14,1, 4,0, 1,5 Гц, 1H), 1,42 (d, J=6,5 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₆H₂₁INO₃: 402,1; експеримент: 402,0.

Стадія 2

Розчин 86-B (12,468 г, 31,07 ммоль), азобісізобутиронітрилу (AIBN) (4,082 г, 24,86 ммоль) та гідриду трибутиллова (18,047 г, 62,22 ммоль) у толуолі (150 мл) перемішували при 100 °С. Через 30 хвилин реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили EtOAc та промивали водою та сольовим розчином. Після екстракції водних фракцій EtOAc об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок двічі очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 86-C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,33 (d, J=3,4 Гц, 1H), 3,27 (d, J=6,4 Гц, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 1,92 (ddd, J=13,6, 6,8, 2,4 Гц, 1H), 1,69-1,50 (m, 2H), 1,47 (d, J=10,1 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,07 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₆H₂₂NO₃: 276,2; експеримент: 276,1.

Стадія 3

Суміш 85-C (4,187 г, 15,21 ммоль) та 20 % Pd(OH)₂/C (1,022 г) у EtOH (100 мл) та 4н. HCl у діоксані (5,7 мл) перемішували у атмосфері H₂. Через 1,5 години фільтрували реакційну суміш та концентрували фільтрат. Після випарювання разом з толуолом залишок використовували на наступній стадії. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₈H₁₄NO₃: 172,1; експеримент: 172,1.

Після випарювання разом з толуолом залишок та Вос₂O (5,712 г, 26,17 ммоль) у ТГФ (45 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (8 мл, 45,93 ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш розводили водою та екстрагували EtOAc (x2). Після промивання органічних екстрактів водою об'єднані екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюенти з одержанням сполуки 86-D. Дані спектру ¹H ЯМР дозволяють припустити наявність суміші ротамерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,20 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,08 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (d, J=5,6 Гц, 1H), 1,97 (ddd, J=13,6, 6,9, 2,8 Гц, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,79-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,31 (d, J=13,3 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₃H₂₂NO₅: 272,2; експеримент: 271,6.

Стадія 4

Розчин 86-D (1659 мг, 6,115 ммоль) у CH₂Cl₂ (35 мл) перемішували на бані при 0 °С, після чого частинами додавали періодинан Десса-Мартіна (5,183 г, 12,22 ммоль). Через 5 хвилин перемішували суміш при кімнатній температурі. Через 2 години охолоджували реакційну суміш на льодяній бані, реакцію гасили водою та фільтрували суміш. Промивали фільтрат насиченим NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 86-E. Дані спектру ¹H ЯМР дозволяють припустити наявність двох ротамерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,43 (d, J=3,8 Гц, 0,5H), 4,39 (s, 1H), 4,26 (s, 0,5H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (d, J=4,5 Гц, 0,5H), 2,19 (d, J=4,4 Гц, 0,5H), 2,12 (d, J=4,4 Гц, 0,5H), 2,07 (d, J=4,2 Гц, 0,5H), 2,01 (dd, J=4,5, 2,2 Гц, 0,5H), 1,98 (dt, J=4,3, 1,9 Гц, 0,5H), 1,80 (s, 0,5H), 1,77 (s, 0,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,40 (d, J=2,8 Гц, 4,5H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M-C₄H₈+H]⁺ розрахунок для C₉H₁₂NO₅: 214,1; експеримент: 213,8.

Стадія 5

Розчин 86-E (528 мг, 1,961 ммоль) у ТГФ (12 мл) перемішували при 0 °С, після чого по краплях додавали 0,5M розчин реактиву Теббе у толуолі (7,9 мл, 3,95 ммоль). Після завершення додавання коричневий розчин залишали повільно нагріватися до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 години. Реакційну суміш перемішували на бані при 0 °С, після чого реакцію обережно гасили шляхом додавання насиченого водного розчину NaHCO₃. Після розведення суміші CH₂Cl₂ та перемішування при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин отриману суміш фільтрували через підкладку з Целітом, а осад промивали CH₂Cl₂. Після розділення двох фракцій фільтрату водн. фракцію екстрагували CH₂Cl₂ та об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 86-F. Дані спектру ¹H ЯМР дозволяють припустити наявність двох ротамерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,13 (s, 0,6H), 5,04 (s, 0,4H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,55 (s,

0,6H), 4,43 (s, 0,4H), 4,29 (d, J=3,7 Гц, 0,4H), 4,24 (d, J=3,7 Гц, 0,6H), 3,71 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (s, 0,6H), 1,74-1,70 (s, 0,4H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 3,6H), 1,37 (s, 5,4H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₄H₂₂NO₄: 268,2; експеримент: 267,6.

Стадія 6

5 Суміш сполуки 86-F (333 мг, 1,246 ммоль) та 20 % Pd(OH)₂/C (53 мг) у EtOH (5 мл) перемішували у атмосфері Н₂. Через 30 хвилин фільтрували суміш та концентрували фільтрат з одержанням сполуки 86-G. Дані спектру ¹H ЯМР дозволяють припустити наявність двох ротамерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,71 (два s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 4H), 1,38 (s, 5H), 1,13 (m, 3H), 0,92 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₄H₂₄NO₄: 270,2; експеримент: 269,7.

Стадія 7

15 Розчин 86-G (336 мг, 1,482 ммоль) у ТГФ (5 мл) перемішували при 0 °С, після чого додавали 2,0М LiBH₄ в ТГФ (1,5 мл). Через 5 хвилин суміш перемішували при кімнатній температурі. Через 2 години додатково додавали 2,0М LiBH₄ у ТГФ (1,5 мл). Після витримання впродовж 21 години при кімнатній температурі додатково додавали 2,0М LiBH₄ у ТГФ (3 мл). Після витримання впродовж 3 годин при кімнатній температурі розчин гріли при 35 °С впродовж 18 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °С та реакцію обережно гасили водою. Після екстракції суміші EtOAc (x2) дві органічні фракції промивали водою, об'єднували, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням гексанів-EtOAc з одержанням сполуки 86-H. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,95-4,09 (шир., 1H), 4,05 (s, 1H), 3,82 (dd, J=11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,66 (d, J=11,5 Гц, 1H), 2,45 (d, J=4,1 Гц, 1H), 2,03 (dqdd, J=11,4, 7,0, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,48 (dd, J=10,1, 1,8 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,93 (ddd, J=13,2, 4,7, 2,6 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₃H₂₄NO₃: 242,2; експеримент: 241,7.

Стадія 8

25 Розчин 86-H (218 мг, 0,903 ммоль), фталіміду (218 мг, 1,482 ммоль) та PPh₃ (535 мг, 2,040 ммоль) у ТГФ (10 мл) перемішували на бані при 0 °С, після чого додавали DIAD (0,40 мл, 2,032 ммоль). Після витримання впродовж 10 хвилин при 0 °С суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 19 годин. Концентрували реакційну суміш та очищали залишок шляхом флеш-хроматографії з використанням гексану-EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 86-I. Дані спектру ¹H ЯМР дозволяють припустити наявність двох ротамерів. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,82 (dt, J=7,3, 3,6 Гц, 2H), 7,70 (d, J=5,3 Гц, 2H), 4,53-4,26 (m, 1H), 4,26-3,89 (m, 2H), 3,89-3,65 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,66-1,43 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,19-1,01 (m, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₇N₂O₄: 371,2; експеримент: 370,8.

Стадія 9

40 У розчин 86-I (319 мг, 0,861 ммоль) у EtOH (12 мл) додавали гідрат гідазину (0,17 мл, 3,494 ммоль) при кімнатній температурі та отриманий розчин перемішували на бані при 70 °С. Через 1,5 години суміш охолоджували до 0 °С та розводили діетиловим ефіром (25 мл), після чого перемішували впродовж 1 години при 0 °С. Фільтрували суміш та концентрували фільтрат. Залишок розчиняли у CH₂Cl₂ та фільтрували для видалення деяких нерозчинних речовин. Концентрували отриманий фільтрат з одержанням неочищеного аміну. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₃H₂₅N₂O₂: 241,2; експеримент: 240,9.

45 Після випарювання неочищеного аміну разом з толуолом суміш неочищеного аміну, сполуку 85-I (300 мг, 0,866 ммоль) та NaHCO₃ (150 мг, 1,845 ммоль) у воді (3 мл) та EtOH (3 мл) перемішували при кімнатній температурі. Через 2 години суміш розводили водою та екстрагували EtOAc (x2). Після промивання екстрактів водою об'єднували органічні екстракти, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. У розчин залишку у CH₂Cl₂ (2 мл) додавали 4н. HCl у діоксані (6 мл). Після витримання впродовж 1,5 години при кімнатній температурі концентрували розчин та випарювали разом з толуолом. Суміш залишку та DBU (0,65 мл, 4,347 ммоль) у толуолі (6 мл) перемішували при 100 °С. Через 1 годину додатково додавали DBU (0,65 мл, 4,347 ммоль) та суміш перемішували при 100 °С. Через 1 годину додатково додавали DBU (0,65 мл, 4,347 ммоль) та суміш перемішували ще 2,5 години при 100 °С. Суміш розводили CH₂Cl₂ та промивали водою, що містить 3 мл 1н. HCl. Органічну фракцію сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням EtOAc-20 % MeOH/EtOAc як елюенти з одержанням сполуки 86-J. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,09 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 3H), 5,48 (d, J=9,9 Гц, 1H), 5,16 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (dd, J=12,2, 3,0 Гц, 1H), 3,88 (dt, J=12,2, 3,0 Гц, 1H), 2,63 (d, J=4,2 Гц, 1H), 2,28 (qd, J=7,2, 3,1 Гц, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 2H), 1,39 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,07 (d,

J=6,9 Гц, 3H), 1,04 (dd, J=5,0, 2,5 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₄H₂₇N₂O₅: 423,2; експеримент: 423,2.

Стадія 10

Суміш 86-J (83 мг, 0,196 ммоль) у ТГФ (2 мл) та EtOH (2 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали 1н. КОН (0,4 мл). Через 30 хвилин реакційну суміш розводили водою та промивали CH₂Cl₂. Після підкислення водної фракції 1н. НСІ (0,45 мл) продукт екстрагували CH₂Cl₂ (x2). Об'єднані екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували з одержанням неочищеної кислоти. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₃N₂O₅: 395,2; експеримент: 395,2.

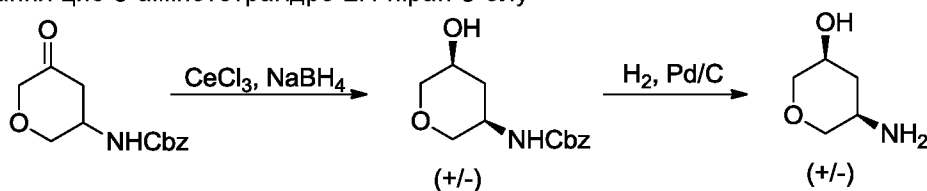
Суміш неочищеної кислоти (69 мг, 0,175 ммоль), 2,4,6-трифторбензиламіну (42 мг, 0,261 ммоль) та НАТУ (106 мг, 0,279 ммоль) у CH₂Cl₂ (3 мл) перемішували при кімнатній температурі, після чого додавали N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,25 мл, 1,435 ммоль). Через 30 хвилин концентрували реакційну суміш та залишок у EtOAc, промивали насиченим водним NH₄Cl (x2), насиченим водним NaHCO₃ (x2) та сольовим розчином. Після екстракції водних фракцій EtOAc об'єднували дві органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням EtOAc-20 % MeOH/EtOAc як елюентів з одержанням сполуки 86-K. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,40 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66-7,51 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,71-6,61 (m, 2H), 5,36 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5,18 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 4,03 (dd, J=12,4, 3,1 Гц, 1H), 3,81 (dt, J=12,3, 3,1 Гц, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,29 (dddd, J=11,4, 7,1, 4,7, 2,4 Гц, 1H), 1,94 (ddd, J=13,5, 11,2, 4,6 Гц, 1H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,06 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,03-1,09 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -109,14 (ddd, J=15,2, 8,7, 6,2 Гц, 1F), -111,86 (t, J=7,0 Гц, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₉H₂₇F₃N₃O₄: 538,2; експеримент: 538,1.

Стадія 11

Сполуку 86-K (61 мг, 0,113 ммоль) розчиняли у трифтороцтовій кислоті (2 мл) та перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину концентрували розчин та розчиняли залишок у CH₂Cl₂. Після промивання розчину 0,1н. НСІ екстрагували водну фракцію CH₂Cl₂ (x2). Об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням CH₂Cl₂-20 % MeOH у CH₂Cl₂ як елюенти з одержанням сполуки 86. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,02 (s, 1H), 10,40 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,63 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,62 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,22 (dd, J=12,2, 3,5 Гц, 1H), 4,13 (t, J=11,9 Гц, 1H), 4,05 (dt, J=12,0, 3,1 Гц, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,10 (ddd, J=13,9, 5,0, 2,1 Гц, 1H), 1,02 (d, J=6,9 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -109,22 (ddd, J=15,1, 8,7, 6,1 Гц, 1F), -112,05 (t, J=6,9 Гц, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₁F₃N₃O₄: 448,2; експеримент: 448,3.

Приклад 87

Одержання цис-5-амінотетрагідро-2Н-піран-3-олу



Стадія 1

Розчин бензил-(5-оксотетрагідро-2Н-піран-3-іл)карбамату (740 мг, 3,0 ммоль) та гептагідрату хлориду церію (III) (1,12 г, 3,0 ммоль) у 20 мл метанолу охолоджували до 0 °С, а потім частинами додавали боргідрид натрію (120 мг, 3,2 ммоль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при 0 °С на 45 хвилин, а потім реакцію гасили шляхом повільного додавання 1 мл ацетону, потім перемішували впродовж 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розділяли у воді та дихлорметані та екстрагували водну фазу дихлорметаном, потім 2-бутанолом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували та очищали залишок шляхом флеш-хроматографії (0-100 % EtOAc/гексани) з одержанням цільового цис-бензил-((3R, 5S)-5-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іл)карбамату. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 6,06 (шир.s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,69-3,47 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,76 (d, J=13,5 Гц, 1H). Також виділяли небажаний транс-ізомер.

Стадія 2

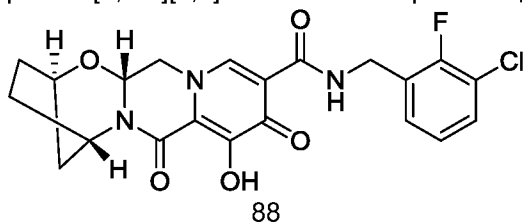
У розчин цис-бензил-((3R, 5S)-5-гідрокситетрагідро-2Н-піран-3-іл)карбамату (290 мг, 1,16 ммоль) у 5 мл 1:1 ДХМ:EtOH додавали 10 мас. % Pd/C (255 мг). Отриману суміш перемішували у атмосфері балонного водню впродовж 18 годин, паладій видаляли шляхом фільтрування

через целіт та промивання етанолом. Після концентрування фільтрату отримували цис-5-амінотетрагідро-2Н-піран-3-ол та використовували далі у неочищеному вигляді.

Приклад 88

Одержання сполуки 88

- 5 (2R, 5S, 13aR)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



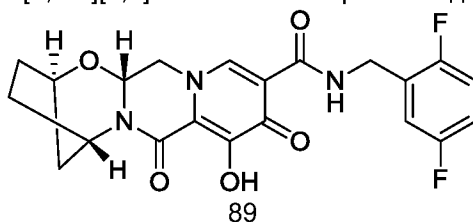
88

- 10 Сполуку 88 отримували аналогічно сполуці 15 з використанням (3-хлор-2-фторфеніл)метанаміну замість (4-фторфеніл)метанаміну. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,43 (шир.s, 1H), 8,34 (шир.s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,02 (t, J=7,9 Гц, 1H), 5,36 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (d, J=6,0 Гц, 3H), 4,24 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=12,7, 9,5 Гц, 1H), 2,18-1,96 (m, 4H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,60 (dt, J=12,4, 3,1 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉ClFN₃O₅: 448,11; експеримент: 448,2.

- 15 Приклад 89

Одержання сполуки 89

- (2R, 5S, 13aR)-N-(2,5-дифторбензил)-8-гідрокси-7,9-діоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагідро-2,5-метанопіrido[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазепін-10-карбоксамід



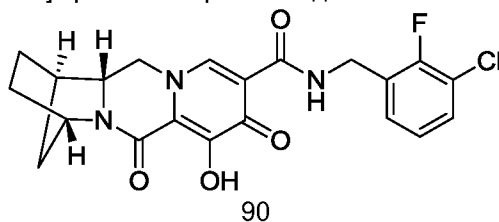
89

- 20 Сполуку 89 отримували аналогічно сполуці 15 з використанням (2,5-дифторфеніл)метанаміну замість (4-фторфеніл)метанаміну. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,32 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,31 (шир.s, 1H), 7,15-6,89 (m, 2H), 6,86 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,40 (d, J=9,3 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,67-4,51 (m, 3H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,16-1,85 (m, 5H), 1,60-1,50 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432,14; експеримент: 432,2.

- 25 Приклад 90

Одержання сполуки 90

- (1R, 4S, 12aR)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



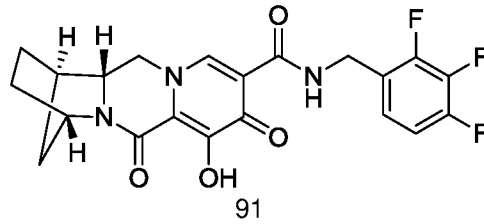
90

- 30 Сполуку 90 отримували аналогічно сполуці 41 з використанням (3-хлор-2-фторфеніл)метанаміну замість (2,4,6-трифторфеніл)метанаміну. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,06 (t, J=8,0 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,70-4,56 (m, 3H), 4,06-3,83 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,97-1,58 (m, 6H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉ClFN₃O₄: 432,11; експеримент: 432,2.

- 35 Приклад 91

Одержання сполуки 91

- 40 (1R, 4S, 12aR)-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,3,4-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід

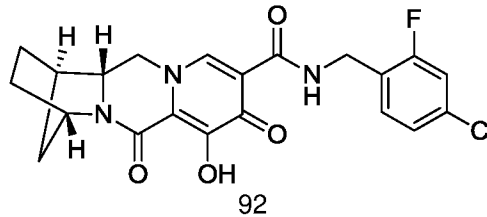


Сполуку 91 отримували аналогічно сполуці 41 з використанням (2,3,4-трифторфеніл)метанаміну замість (2,4,6-трифторфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,10 (d, J=5,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J=8,7 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (d, J=11,6 Гц, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,97-1,57 (m, 6H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₈F₃N₃O₄: 434,13; експеримент: 434,2.

Приклад 92

Одержання сполуки 92

10 (1R, 4S, 12aR)-N-(4-хлор-2-фторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід

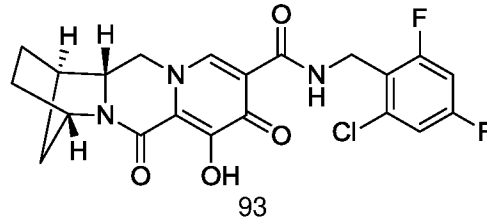


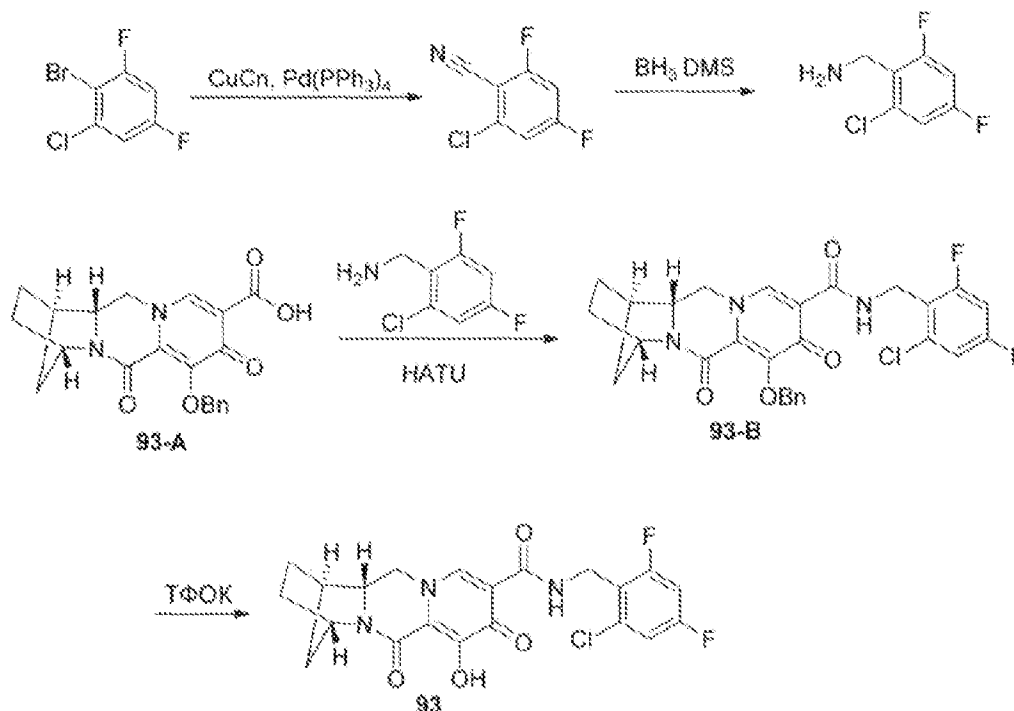
15 Сполуку 92 отримували аналогічно сполуці 41 з використанням (4-хлор-2-фторфеніл)метанаміну замість (2,4,6-трифторфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11-6,95 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (d, J=10,2 Гц, 1H), 3,81 (q, J=13,9, 13,1 Гц, 2H), 2,68 (s, 1H), 1,99-1,50 (m, 6H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₄: 432,11; експеримент: 432,2.

Приклад 93

Одержання сполуки 93

20 (1R, 4S, 12aR)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-а:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

У 5 мл пробірку для мікрохвильового реактору поміщали 2-бром-1-хлор-3,5-дифторбензол (540 мг, 2,4 ммоль), ціанід міді (I) (436 мг, 4,87 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (63 мг, 0,05 ммоль), закривали та вакуумували/повторно заповнювали азотом. У суміш додавали 5 мл дегазованого ДМФА. Закриту посудину гріли при 110 °С впродовж 18 годин, розводили етилацетатом та послідовно промивали два рази 9:1 NH₄OH:NH₄Cl(водн), два рази 5 % LiCl(водн) та сольовим розчином. Потім органічну фазу сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (100 % гексани) з одержанням 2-хлор-4,6-дифторбензонітрилу. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,13 (dt, J=8,0, 1,9 Гц, 1H), 6,93 (td, J=8,5, 2,3 Гц, 1H).

Стадія 2

У розчин 2-хлор-4,6-дифторбензонітрилу (210 мг, 1,2 ммоль) у 2,4 мл ТГФ додавали 2М розчин боран-DMS у ТГФ (0,6 мл). Отриману реакційну суміш залишали перемішуватися при температурі кипіння впродовж 18 годин, що приводило до повного зникнення розчиннику. Залишок знову розчиняли у 3 мл ТГФ, охолоджували до 0 °С, обережно додавали 6М розчин HCl(водн) та суміш знову кип'ятили із зворотним холодильником впродовж 30 хвилин. Реакційну суміш знову охолоджували до 0 °С та обробляли 4М NaOH(водн). Водну фазу екстрагували ДХМ, об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували. Неочищений залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (0-10 % MeOH/ДХМ) з одержанням (2-хлор-4,6-дифторфеніл)метанаміну. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,95 (dt, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 6,76 (td, J=9,4, 2,5 Гц, 1H), 3,94 (d, J=1,9 Гц, 2H).

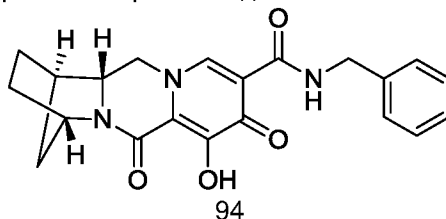
Стадії 3 та 4

Розчин 93-A (74 мг, 0,11 ммоль), (2-хлор-4,6-дифторфеніл)метанаміну (48,5 мг, 0,27 ммоль), HATU (100 мг, 0,26 ммоль) та N,N-діізопропілетиламіну (0,1 мл, 0,57 ммоль) у 1 мл дихлорметану перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години, після чого згідно з аналізом РХМС повністю зникла сполука 93-A та утворювалася сполука 93-B. Додавали ТФОК (0,65М) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години, після чого додавали 1 мл ДМФА. Потім реакційну суміш концентрували та очищали шляхом препаративної ВЕРХ (АСN/H₂O+0,1 % ТФОК) з одержанням сполуки 93. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 10,41 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 2H), 4,72-4,57 (m, 3H), 4,43 (dd, J=12,5, 3,6 Гц, 1H), 3,94 (t, J=12,4 Гц, 2H), 3,77 (dd, J=12,4, 3,6 Гц, 3H), 1,87-1,67 (m, 3H), 1,67-1,45 (m, 2H), 1,43 (d, J=10,4 Гц, 1H). РХМС-IEP⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₈ClF₂N₃O₄: 450,10; експеримент: 450,2.

Приклад 94

Одержання сполуки 94

(1R, 4S, 12aR)-N-бензил-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



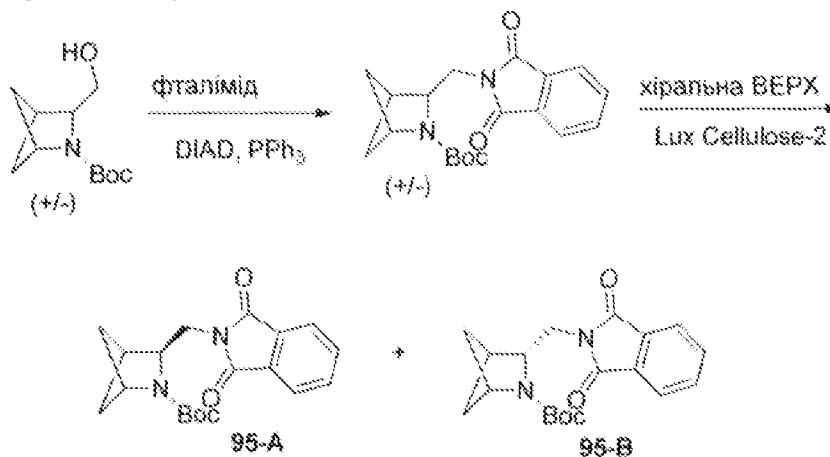
5

Сполуку 94 отримували аналогічно сполуці 41 з використанням фенолметанаміну замість (2,4,6-трифторфеніл)метанаміну. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 4,55 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=28,2$ Гц, 1H), 3,78 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,14-3,01 (m, 1H), 1,91-1,49 (m, 4H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₂₁N₃O₄: 380,16; експеримент: 380,2.

10

Приклад 95

Одержання хіральних трет-бутил-3-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)метил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатів 95-A та 95-B



Абсолютна стереохімія невідома

15

Стадія 1

У витримуваний при 0 °C розчин рацемату трет-бутил-3-(гідроксиметил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилату (285 мг, 1,34 ммоль), трифенілфосфіну (425 мг, 1,62 ммоль) та фталіміду (240 мг, 1,62 ммоль) у 9 мл ТГФ по краплях додавали розчин діізопропілазодикарбоксилату (0,35 мл, 1,8 ммоль) у 1 мл ТГФ. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували впродовж 90 хвилин, концентрували на оксиді кремнію та очищали шляхом флеш-хроматографії (0-25 % EtOAc/гексани) з одержанням трет-бутил-3-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)метил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилату у вигляді рацемічної суміші. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₉H₂₃N₂O₄: 343,2; експеримент: 342,8.

20

25

Стадія 2

Рацемат трет-бутил-3-((1,3-діоксоізоіндолін-2-іл)метил)-2-азабіцикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилату (655 мг, 1,91 ммоль) розділяли шляхом хіральної ВЕРХ на колонці Lux Cellulose-2 з використанням ацетонітрилу як елюенту з одержанням хіральної сполуки 95-A (перший елюований пік) та 95-B (другий елюований пік) у формах, збагачених окремими енантіомерами. 95-A: 144 мг, 98 % е.н. (абсолютна стереохімія невідома). 95-B: 242 мг, 49 % е.н. (абсолютна стереохімія невідома).

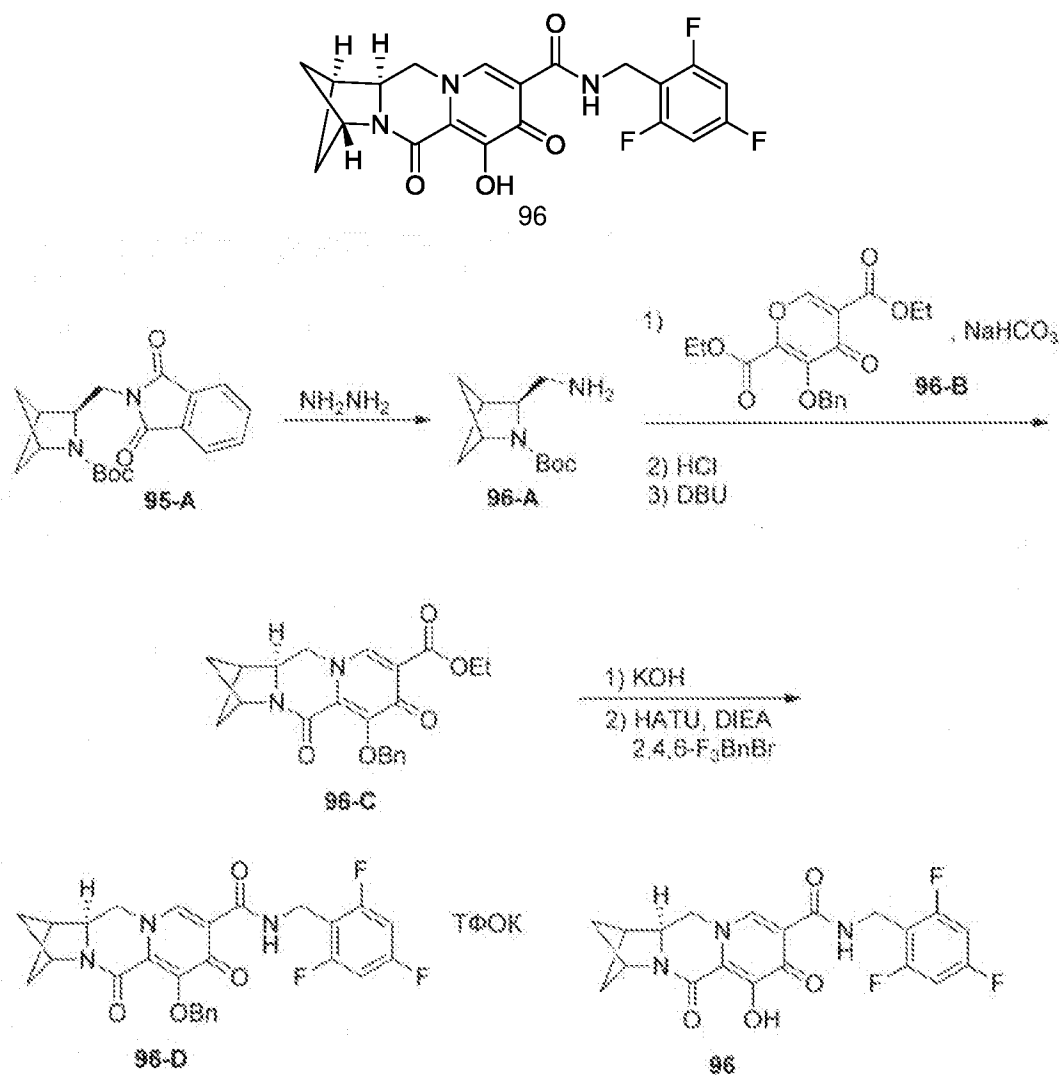
30

Приклад 96

Одержання сполуки 96

(1R, 3R, 11aS)-6-гідрокси-5,7-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро-1H-1,3-метанопіrido[1,2-a]піроло[1,2-d]піразин-8-карбоксамід

35



Стадія 1

5 У розчин проміжної сполуки 95-A (141 мг, 0,41 ммоль, 98 % е.н., абсолютна стереохімія невідома) у 9 мл етанолу додавали гідрат гідразину (0,5 мл, 10,3 ммоль) та перемішували при 70 °С впродовж 18 годин з одержанням сполуки 96-A з невідомою абсолютною стереохімією. Видаляли тверді речовини шляхом фільтрування та концентрували фільтрат та використовували далі у неочищеному вигляді.

10 Стадія 2

Суміш неочищеної сполуки 96-A (приблизно 0,41 ммоль), сполуки 96-B (430 мг, 1,25 ммоль) та бікарбонату натрію (69 мг, 0,82 ммоль) у 2 мл води та 2 мл етанолу перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин, після чого розводили реакційну суміш водою та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили над сульфатом магнію, фільтрували, концентрували. Неочищений залишок (222 мг) розчиняли у 1,5 мл ДХМ та додавали 4н. HCl у діоксані (4 мл) та перемішували впродовж 90 хвилин при кімнатній температурі. Концентрували суміш досуха та випарювали разом з толуолом. Неочищений залишок та DBU (0,3 мл, 2,0 ммоль) у 6 мл метанолу перемішували при 50 °С впродовж 90 хвилин. Потім концентрували реакційну суміш на силікагелі та очищали шляхом флеш-хроматографії (0-10 % MeOH/ДХМ) з одержанням сполуки 96-C. РХМС-ІЕР + (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₂N₂O₅: 395,16; експеримент: 395,2.

20 Стадія 3

Суміш сполуки 96-C (112 мг, 0,28 ммоль), 1М водного гідроксиду калію (1 мл), 4 мл метанолу та 4 мл ТГФ перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин, після чого суміш розводили дихлорметаном, підкислювали шляхом додавання 1М водного хлороводню та екстрагували органічну фазу дихлорметаном. Сушили об'єднані органічні шари, фільтрували та

концентрували з толуолу. Після сушки у вакуумі залишок суспендували у 1,5 мл ДХМ та додавали трифторбензиламін (62 мг, 0,38 ммоль), НАТУ (220 мг, 0,58 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,15 мл, 0,86 ммоль). Отриману реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин з одержанням сполуки 96-D, яку використовували далі у неочищеному вигляді.

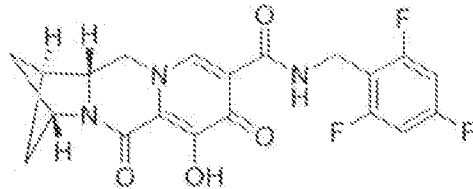
Стадія 4

У неочищений реакційний розчин, що містить сполуку 96-D, отриману на попередній стадії, додавали трифтороцтову кислоту (1,7 мл, 22,2 ммоль) та реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі на 90 хвилин. Потім додавали 1 мл ДМФА, реакційну суміш концентрували до ~1 мл, фільтрували та очищали шляхом препаративної ВЕРХ (АСН/вода + 0,1 % ТФОК) з одержанням сполуки 96 (абсолютна стереохімія невідома). ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,45-10,35 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 4,67 (dd, J=12,6, 4,8 Гц, 2H), 4,53 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,20 (dd, J=11,9, 3,8 Гц, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,16 (d, J=7,0 Гц, 1H), 1,97 (d, J=7,0 Гц, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₀H₁₆F₃N₃O₄: 420,12; експеримент: 420,2.

Приклад 97

Одержання сполуки 97

(1S, 3S, 11aR)-6-гідрокси-5,7-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро-1H-1,3-метанопіrido[1,2-a]піроло[1,2-d]піразин-8-карбоксамід



(Абсолютна стереохімія невідома)

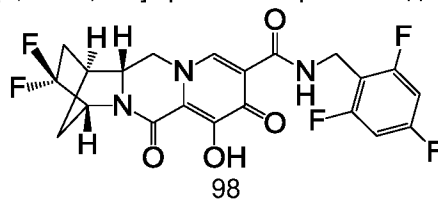
97

Сполуку 97 (49 % е.н., абсолютна стереохімія невідома) отримували аналогічно сполуці 96 з використанням проміжної сполуки 95-B (49 % е.н., абсолютна стереохімія невідома) замість проміжної сполуки 95-A з протилежною енантіомерною конфігурацією. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,39 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 4,73-4,66 (m, 2H), 4,54 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,20 (dd, J=12,3, 3,9 Гц, 1H), 4,01 (t, J=12,4 Гц, 1H), 2,93 (dd, J=6,7, 3,4 Гц, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,97 (d, J=8,3 Гц, 1H), 1,65 (dd, J=10,4, 7,9 Гц, 1H), 1,49 (dd, J=10,5, 7,7 Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₀H₁₆F₃N₃O₄: 420,12; експеримент: 420,2.

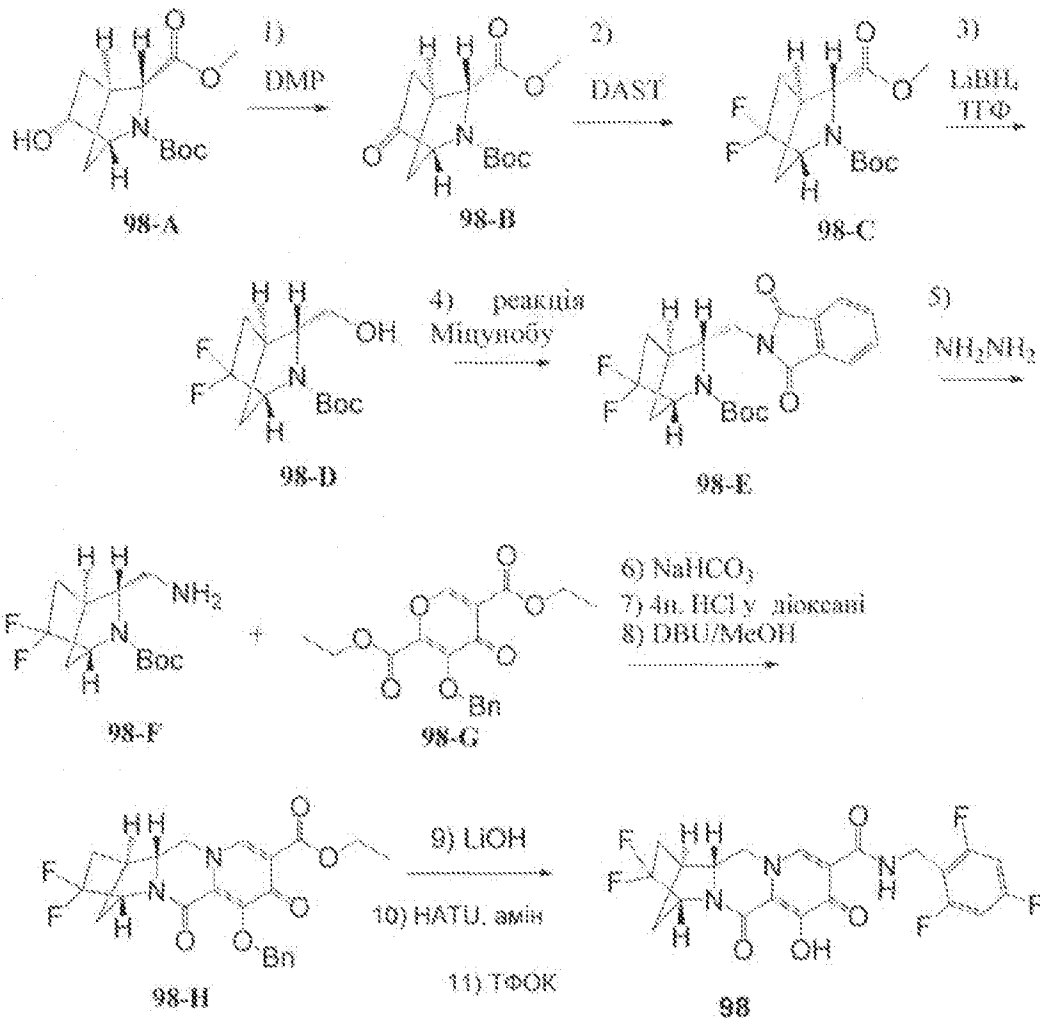
Приклад 98

Одержання сполуки 98

(1S, 4R, 12aR)-3,3-дифтор-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодіпіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



98



Стадія 1

98-A (0,5 г, 1,87 ммоль) розчиняли у ДХМ (20 мл) та охолоджували до 0 °С у атмосфері азоту. Повільно додавали періодинан Десса-Мартіна (1,59 г, 3,74 ммоль). Суміш перемішували впродовж 2 годин при кімнатній температурі, реакцію гасили водним насиченим розчином Na₂S₂O₃/NaHCO₃ (7:1, 160 мл) та інтенсивно перемішували до розділення двох шарів. Неочищений продукт двічі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію та концентрували. Неочищений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з використанням 0-20 % MeOH/ДХМ з одержанням 98-B. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,34-4,05 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,89 (dd, J=4,4, 2,1 Гц, 1H), 2,30-1,97 (m, 3H), 1,56 (d, J=11,3 Гц, 1H), 1,35 (s, 9H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₃H₁₉NO₅: 269,13; експеримент: 270,78.

Стадія 2

Розчин 98-B (504 мг, 1,87 ммоль) у ДХМ (15 мл) перемішували при 0 °С. У реакційну суміш по краплях додавали DAST (1 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі реакційну суміш знову охолоджували до 0 °С. повільно додавали насичений NaHCO₃ (10 мл). Суміш двічі екстрагували ДХМ та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (0-50 % EtOAc/гексани) з одержанням 98-C. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,45-4,18 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (d, J=1,5 Гц, 3H), 2,72 (ddd, J=5,1, 3,2, 1,6 Гц, 1H), 2,27-1,52 (m, 4H), 1,41 (d, J=21,9 Гц, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -91,72 - -93,99 (m), -113,65 - -115,98 (m). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₃H₁₉F₂NO₄: 291,13; експеримент: 291,55.

Стадія 3

Сполуку 98-C (476 мг, 1,634 ммоль) у ТГФ (20 мл) перемішували при 0 °С, після чого додавали 2,0M LiBH₄ у ТГФ (2,4 мл, 4,8 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 4 годин. Реакцію гасили у льоді та суміш розводили EtOAc та насиченим NH₄Cl (спостерігали виділення деякої кількості H₂). Після розділення двох фаз

органічну фракцію промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Неочищений продукт 98-D використовували у такому вигляді на наступній стадії. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$: 263,13; експеримент: 164,10.

Стадія 4

5 Сполуку 98-D (1,634 ммоль), фталімід (0,36 г, 2,45 ммоль) та PPh_3 (0,855 г, 3,26 ммоль) у ТГФ (10 мл) перемішували на бані при 0 °С, після чого додавали DIAD (0,642 мл, 3,26 ммоль). Після завершення додавання суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, а потім при кімнатній температурі впродовж 16 годин. Суміш розводили EtOAc та насиченим NH_4Cl . Після 5-хвилинного перемішування відфільтровували тверду речовину та розділяли дві фази. Органічну

10 фазу промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Неочищений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії з використанням 0-50 % EA /гекс. як елюенти з одержанням сполуки 98-Е. Дані спектру ^1H ЯМР дозволяють припустити наявність суміші двох ротамерів. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,89-7,80 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 5,02 (ddt, J=16,6, 12,5, 6,3 Гц, 1H), 4,24 (d, J=71,8 Гц, 1H), 4,10-3,92 (m, 1H), 3,83-3,51 (m, 2H), 2,46 (s, 1H),

15 2,21-1,98 (m, 2H), 1,87-1,62 (m, 2H), 1,31 (d, J=8,5 Гц, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -91,22 - -93,58 (m), -113,20 - -115,45 (m). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 392,15; експеримент: 393,3.

Стадія 5

20 У розчин 98-Е (696 мг, 1,774 ммоль) у EtOH (10 мл) додавали гідрат гідразину (1 мл) при кімнатній температурі та отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили діетиловим ефіром (30 мл) та перемішували при 0 °С впродовж 60 хвилин, після чого фільтрували. Концентрували фільтрат та розчиняли залишок у CH_2Cl_2 та фільтрували. Концентрували фільтрат та очищали шляхом флеш-хроматографії на силікагелі з використанням 0-20 % MeOH (0,2 % ТЕА)/ДХМ з одержанням сполуки 98-Ф. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,91 (p, J=6,2 Гц, 1H), 4,29-3,97 (m, 1H), 3,36-2,93 (m, 2H), 2,49 (qt, J=8,8, 5,2 Гц, 2H), 2,08 (dddd, J=25,5, 14,0, 7,1, 4,9 Гц, 1H), 1,89-1,49 (m, 4H), 1,41 та 1,21 (d, J=6,2 Гц, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -91,63 - -93,16 (m), -113,11 - -115,08 (m). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 262,15; експеримент: 262,8.

Стадії 6, 7 та 8

30 Суміш 98-Г (375,8 мг, 1,55 ммоль), 98-Е (370 мг, 1,41 ммоль) та NaHCO_3 (261 мг, 3,10 ммоль) у воді (5 мл) та EtOH (5 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили сольовим розчином та екстрагували EtOAc (x2). Об'єднували екстракти, сушили (Na_2SO_4), концентрували та сушили у вакуумі з одержанням неочищеного А. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 591,59. До неочищеного А (1,38 ммоль) у CH_2Cl_2 (5 мл) додавали 4н. HCl у діоксані

35 (5 мл). Після витримування впродовж 2 годин при кімнатній температурі концентрували суміш досуха. Залишок один раз випарювали разом з толуолом та сушили у вакуумі з одержанням неочищеної сполуки В. Сполуку В (1,38 ммоль + 0,442 ммоль) та DBU (3 мл, 11 ммоль) у безводному MeOH (15 мл) перемішували на бані при 50 °С впродовж 40 хвилин. Концентрували суміш. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії (80 г колонка) з використанням 0-20 % MeOH /ДХМ як елюенти з одержанням сполуки 98-Н. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 444,15; експеримент: 445,36 (90 %), 431,18 (10 %).

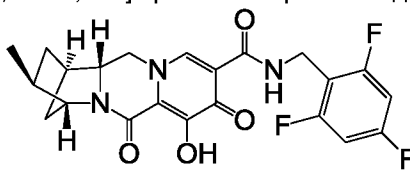
Стадії 9, 10 та 11

45 Решту стадій проводили за допомогою способів, аналогічних прикладу 41, з одержанням цільової сполуки 98. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,29 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, J=8,7, 7,5 Гц, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,05 (t, J=11,5 Гц, 1H), 2,97 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,49-2,08 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -92,08 - -93,57 (m, 1F), -108,92 (ddd, J=15,1, 8,8, 6,3 Гц, 1F), -109,30 - -110,65 (m, 1F), -112,16 (p, J=7,3 Гц, 2F). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 469,11; експеримент: 470,23.

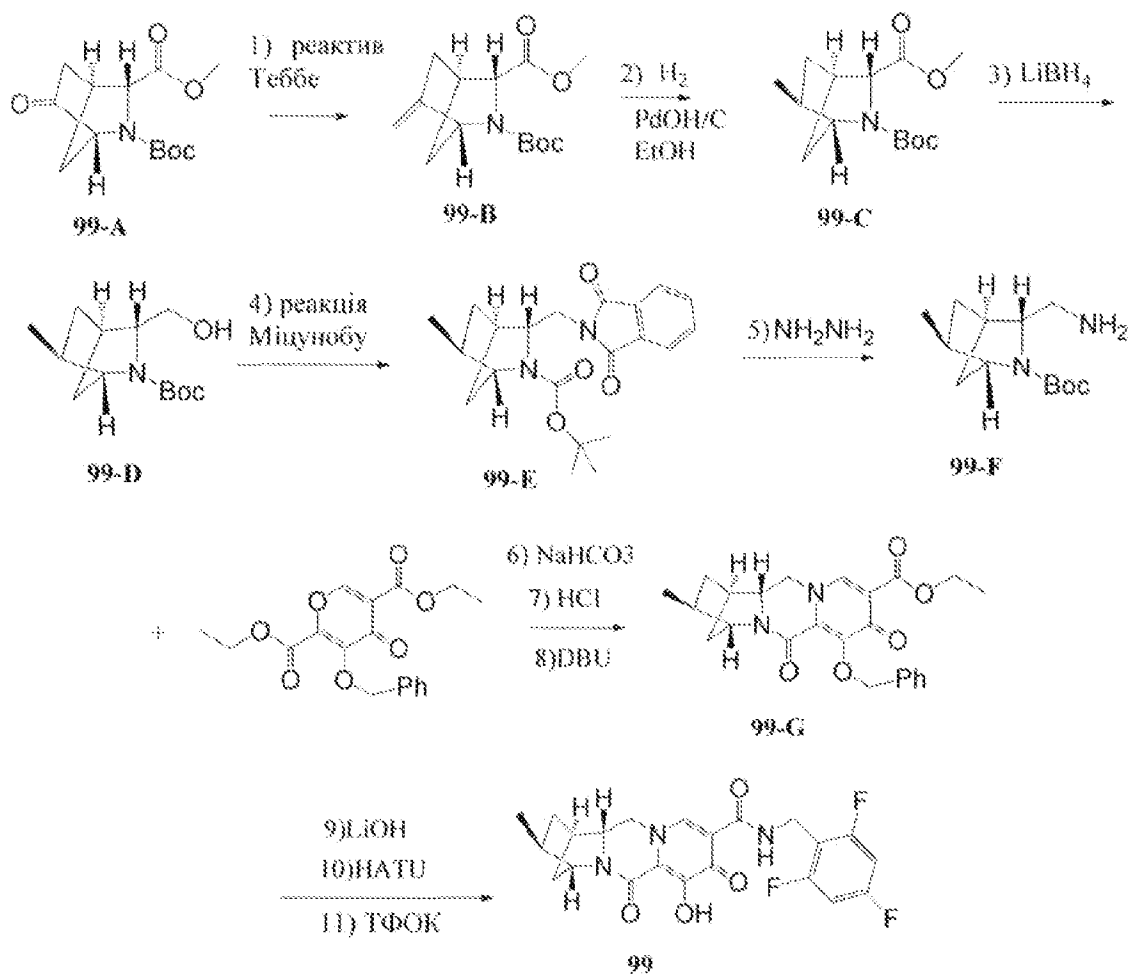
50 Приклад 99

Одержання сполуки 99

(1R, 3S, 4R, 12aR)-7-гідрокси-3-метил-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодіпіридо[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід



55



Стадія 1

У перемішуваний розчин 99-A (1 г, 3,71 ммоль) у ТГФ (20 мл) по краплях додавали розчин реактиву Теббе (0,5М у толуолі, 14,85 мл, 7,42 ммоль) при 0 °С. Після завершення додавання коричневий розчин залишали повільно нагріватися до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакцію обережно гасили шляхом додавання насиченого розчину NaHCO_3 при 0 °С та перемішували суміш при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Фільтрували суміш через целіт та осад двічі промивали діетиловим ефіром та ДХМ (1:1). Після розділення шарів об'єднували органічні шари та концентрували у вакуумі та очищали залишок шляхом колонкової хроматографії на колонці з силікагелем з використанням 0-50 % EtOAc /гексани з одержанням сполуки 99-B. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,06 (dt, $J=48,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,73 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=61,8$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=48,2$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=1,6$ Гц, 3H), 2,74 (dd, $J=9,4, 4,4$ Гц, 1H), 2,38 (ddt, $J=13,5, 4,5, 2,5$ Гц, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,99 (dt, $J=10,2, 2,4$ Гц, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,42 (d, $J=25,5$ Гц, 9H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 267,15; експеримент: 267,65.

Стадія 2

Суміш сполуки 99-B (675 мг, 2,506 ммоль) та 20 % $\text{Pd(OH)}_2/\text{C}$ (500 мг) у EtOH (50 мл) перемішували у атмосфері H_2 . Фільтрували суміш через целіт та концентрували фільтрат з одержанням сполуки 99-C. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,23-3,99 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 4H), 2,55 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,14-1,86 (m, 3H), 1,42 (d, $J=24,2$ Гц, 9H), 0,96 (d, $J=6,6$ Гц, 3H), 0,85 (ddd, $J=12,5, 4,8, 2,4$ Гц, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}_4$: 269,16; експеримент: 269,69.

Стадія 3

Сполуку 99-C (670 мг, 2,488 ммоль) у ТГФ (20 мл) перемішували при 0 °С, після чого додавали 2,0М LiBH_4 у ТГФ (3,7 мл, 7,46 ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 4 годин. Реакцію гасили у льоді та суміш розводили EtOAc та насиченим NH_4Cl (відбувалося виділення деякої кількості H_2). Після розділення двох фаз органічну фракцію промивали сольовим розчином, сушили (Na_2SO_4) та концентрували.

Неочищений спирт 99-D використовували у такому вигляді на наступній стадії. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₃H₂₃NO₃: 241,17; експеримент: 241,76.

Стадії 4 та 5

5 Стадії 4 та 5 проводили за допомогою способів, подібних до тих, що описані у прикладі 41, з одержанням сполуки 99-F. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₃H₂₄N₂O₂: 240,18; експеримент: 241,2.

Стадії 6, 7 та 8

10 Стадії 6, 7 та 8 проводили за допомогою способів, подібних з тими, що описані у прикладі 41, з одержанням 99-G. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₄H₂₆N₂O₅: 422,18; експеримент: 423,21.

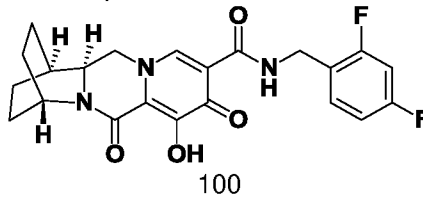
Стадії 9, 10 та 11

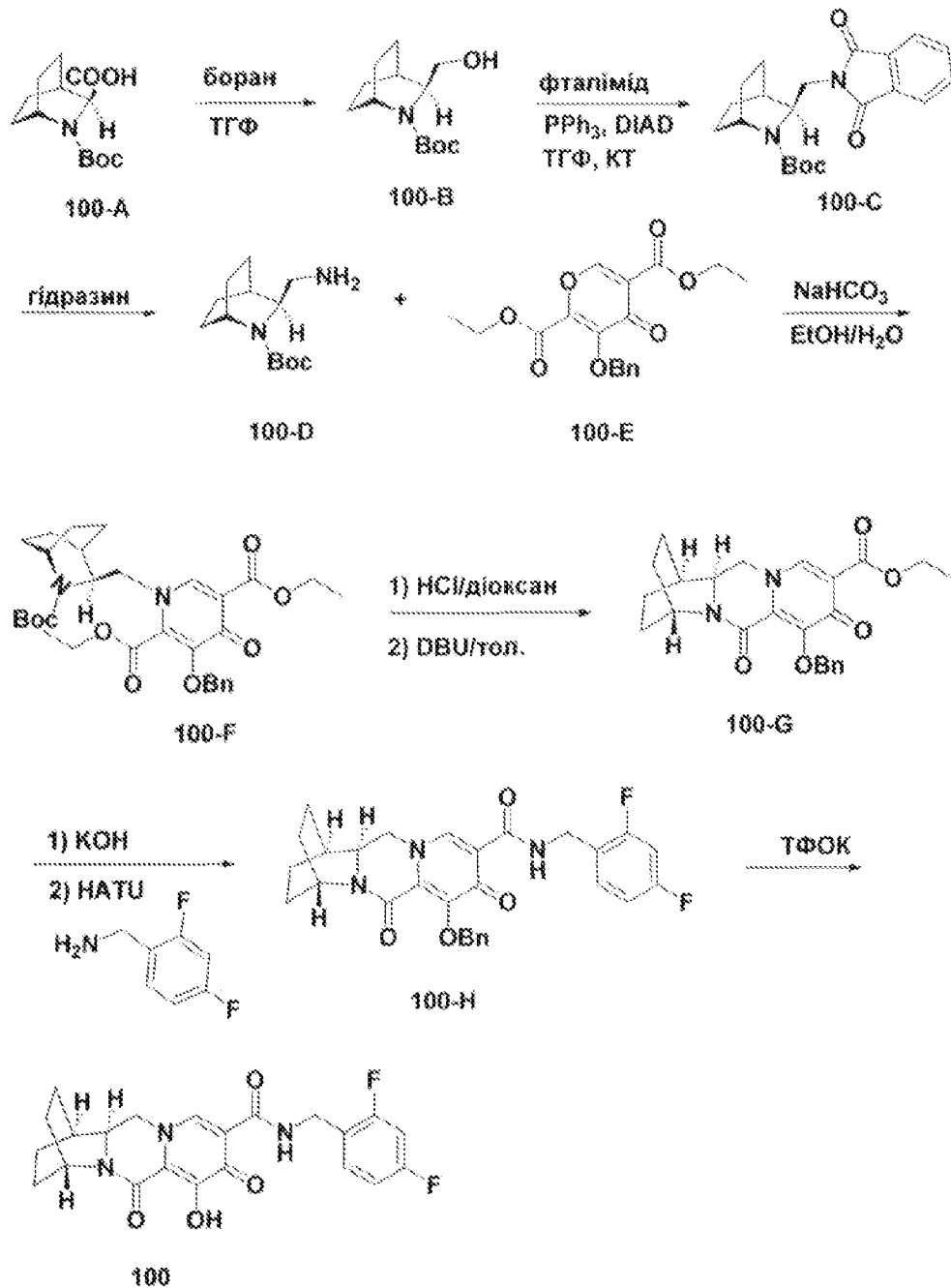
15 Решту стадій проводили за допомогою способів, аналогічних прикладу 41, з одержанням сполуки 99. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,36 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,63 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,63 (t, J=5,4 Гц, 3H), 4,12 (dd, J=12,3, 3,5 Гц, 1H), 3,83 (t, J=12,3 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=12,3, 3,4 Гц, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,30 (ddq, J=10,5, 7,2, 3,6 Гц, 1H), 2,13 (td, J=12,1, 4,4 Гц, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,24 (d, J=3,3 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,9 Гц, 4H), 0,90-0,79 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,20 (ddd, J=15,0, 8,8, 6,2 Гц), -112,03 (t, J=7,0 Гц). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₂H₂₀F₃N₃O₄: 447,14; експеримент: 448,32.

Приклад 100

20 Одержання сполуки 100

(1R, 4R, 12aS)-N-(2,4-дифторбензил)-7-гідрокси-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-етанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 100-A (2,0 г, 7,8 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. повільно додавали диметилсульфід борану (2н. у ТГФ, 17,6 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш знову охолоджували до 0 °С. Для гасіння реакції по краплях додавали метанол (8 мл). Після концентрування залишок очищали на системі Combi Flash (40 г колонка, використовували картридж) з використанням гексанів-ЕА як елюентів з одержанням 100-B. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 242.

10 Стадія 2

У 100 мл круглодонну колбу поміщали 100-B (1,8 г, 7,4 ммоль), трифенілфосфін (4,3 г, 16,2 ммоль) та фталімід (1,8 г, 12,2 ммоль) у ТГФ (30 мл). Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С при перемішуванні. У реакційну суміш повільно додавали DIAD (3,2 мл, 16,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування залишок очищали на системі Combi Flash (80 г колонка, використовували картридж) з використанням гексанів-ЕА як елюентів з одержанням 100-C. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 371.

Стадія 3

У розчин 100-С (2,5 г, 6,8 ммоль) у EtOH (50 мл) додавали моногідрат гідразину (1,7 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С при перемішуванні впродовж 3 годин. Після фільтрування для видалення твердих речовин концентрували фільтрат з одержанням 100-D. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 241.

5

Стадія 4

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 100-D (1,6 г, 6,7 ммоль) та сполуку 100-E (2,3 г, 6,7 ммоль) у етанолі (30 мл). У реакційну суміш додавали бікарбонат натрію (1,2 г, 1,4 ммоль) у воді (30 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш розводили ЕА (200 мл) та промивали водою (2х). Водні фракції екстрагували ЕА (1х) та об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Неочищену сполуку 100-F використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 569.

10

Стадія 5

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 100-F (3,7 г, 6,5 ммоль) у 4н. розчині HCl/діоксан (38 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після концентрування отримували 3,2 г проміжної сполуки. Проміжну сполуку та DBU (5,1 г, 33,8 ммоль) розчиняли у толуолі (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110 °С при перемішуванні впродовж 1 години. Після концентрування залишок очищали на системі Combi Flash (80 г колонка, використовували картридж) з використанням гексанів-ЕА як елюентів з одержанням сполуки 100-G. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 423.

15

20

Стадія 6

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 100-G (2,0 г, 4,7 ммоль) у ТГФ (20 мл) та MeOH (20 мл). У реакційну суміш додавали 1н. КОН (18,9 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш підкислювали шляхом додавання 1н. HCl (18,9 мл). Після концентрування залишок випарювали разом з толуолом (3х). Неочищену кислоту (0,28 г, 0,72 ммоль), 2,4-дифторбензиламін (0,2 г, 1,44 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,47 г, 3,6 ммоль) та HATU (0,55 г, 1,44 ммоль) розчиняли у ДХМ (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили ЕА (100 мл) та промивали насиченим NaHCO₃ (2х), насиченим NH₄Cl (2х) та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 100-H. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 520.

25

30

Стадія 7

У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 100-H (0,36 г, 0,69 ммоль) у ТФОК (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc-MeOH з одержанням сполуки 100. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,25 (m, 1H), 10,47 (t, J=5,9 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58-7,29 (m, 1H), 6,98-6,50 (m, 2H), 4,62 (dd, J=14,8, 4,9 Гц, 3H), 4,22 (t, J=12,2 Гц, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,96 (dd, J=12,2, 3,1 Гц, 1H), 2,26-1,44 (m, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,38 (t, J=7,7 Гц), -114,78 (q, J=8,5 Гц). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): експеримент: 430.

35

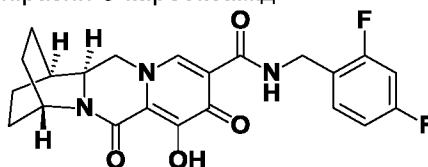
40

Приклад 101

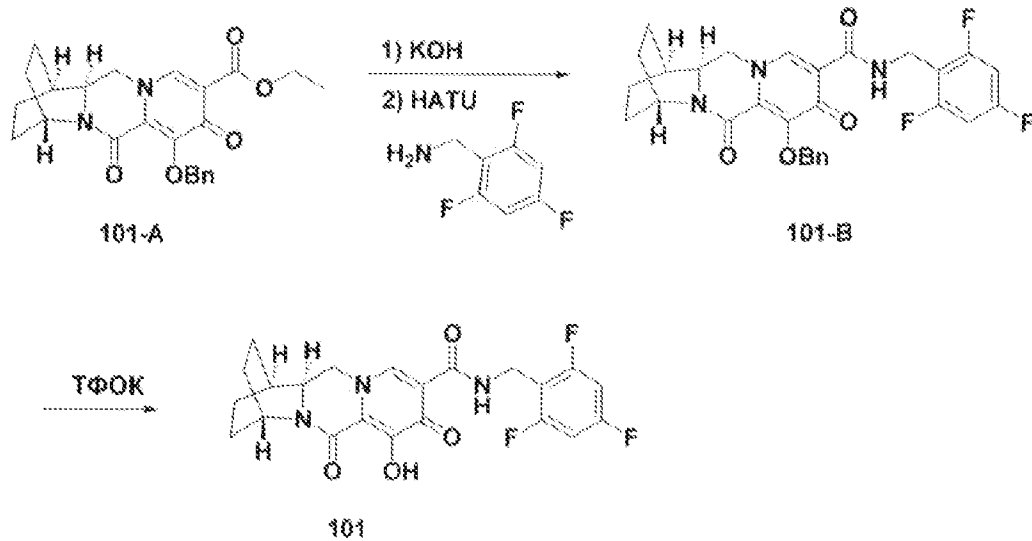
Одержання сполуки 101

(1R, 4R, 12aS)-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-етанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід

45



101



Стадія 1

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 101-A (0,3 г, 0,72 ммоль) у ТГФ (2 мл) та МеОН (2 мл). У реакційну суміш додавали 1н. КОН (2,1 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш підкислювали шляхом додавання 1н. НСІ (2,1 мл). Після концентрування залишок випарювали разом з толуолом (3х). Неочищену кислоту (0,72 ммоль), 2,4,6-трифторбензиламін (0,23 г, 1,44 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,47 г, 3,6 ммоль) та HATU (0,55 г, 1,44 ммоль) розчиняли у ДХМ (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили ЕА (100 мл) та промивали насиченим NaHCO_3 (2х), насиченим NH_4Cl (2х) та сушили над Na_2SO_4 . Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-ЕіОАс з одержанням сполуки 101-В. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 538.

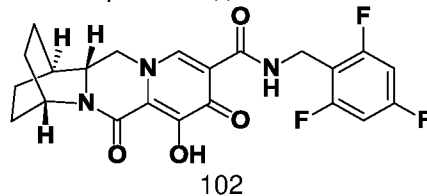
Стадія 2

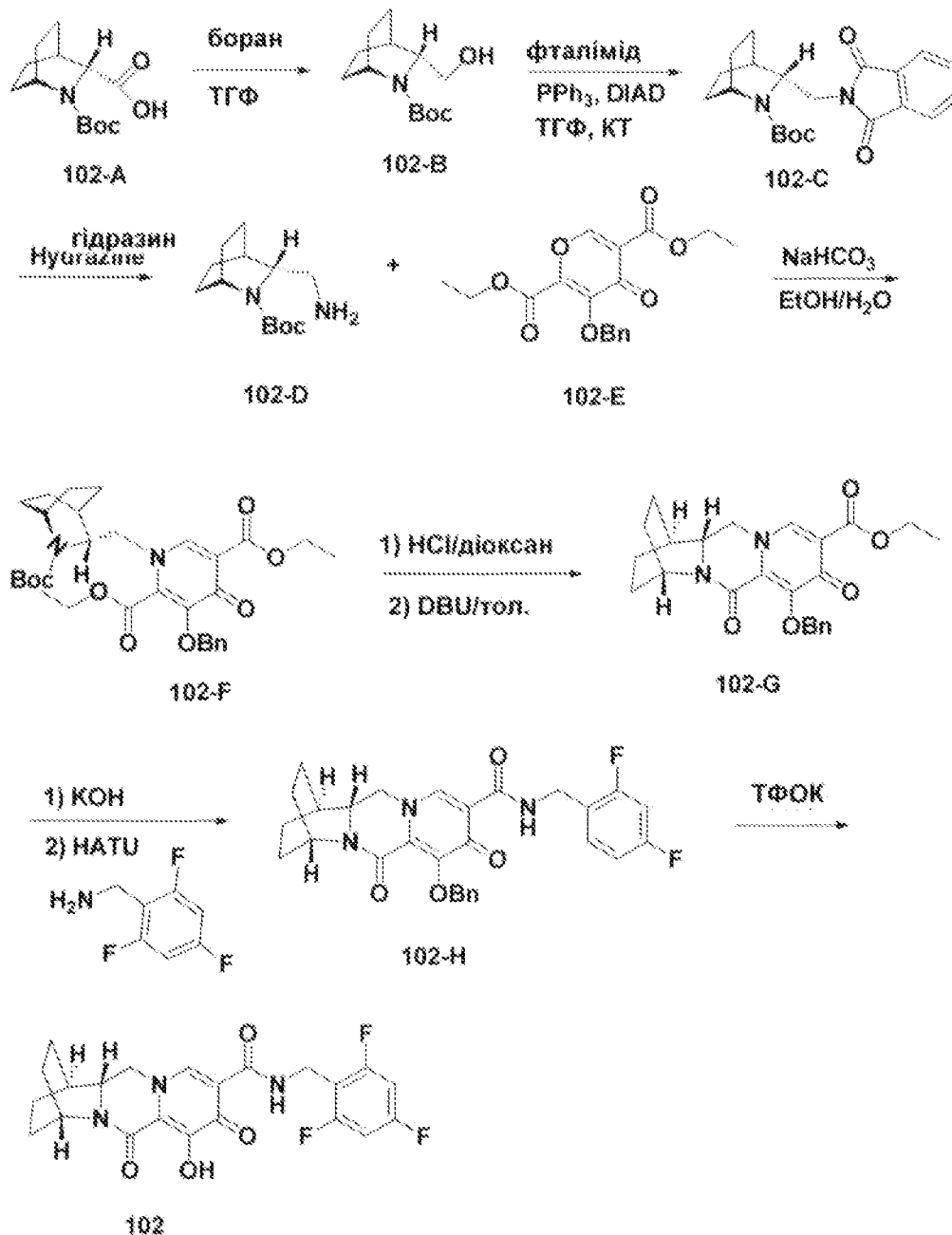
У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 101-В (0,36 г, 0,67 ммоль) у ТФОК (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням ЕіОАс-МеОН з одержанням сполуки 101. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,11 (s, 1H), 10,40 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,91-6,39 (m, 2H), 4,62 (ddd, J=25,0, 6,5, 2,8 Гц, 3H), 4,21 (t, J=12,2 Гц, 1H), 4,09 (dd, J=12,5, 3,0 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=12,2, 3,1 Гц, 1H), 2,35-1,39 (m, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,38 (t, J=7,7 Гц), -114,78 (q, J=8,5 Гц). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): експеримент: 448.

Приклад 102

Одержання сполуки 102

(1S, 4S, 12aR)-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-етанодипіридо[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 102-A (2,0 г, 7,8 ммоль) у ТГФ (20 мл). Реакційну суміш охолоджували до 0 °С. повільно додавали диметилсульфід борану (2н. у ТГФ, 17,6 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційну суміш знову охолоджували до 0 °С. Для гасіння реакції по краплях додавали метанол (8 мл). Після концентрування залишок очищали на системі Combi Flash (40 г колонка, використовували картридж) з використанням гексанів-ЕА як елюентів з одержанням сполуки 102-B. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 242.

Стадія 2

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 102-B (1,8 г, 7,4 ммоль), трифенілфосфін (4,3 г, 16,2 ммоль) та фталімід (1,8 г, 12,2 ммоль) у ТГФ (30 мл). Потім реакційну суміш охолоджували до 0 °С при перемішуванні. У реакційну суміш повільно додавали DIAD (3,2 мл, 16,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після концентрування залишок очищали на системі Combi Flash (80 г колонка, використовували картридж) з використанням гексанів-ЕА як елюентів з одержанням сполуки 102-C. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 371.

Стадія 3

У розчин 102-С (2,5 г, 6,8 ммоль) у EtOH (50 мл) додавали моногідрат гідразину (1,7 мл). Реакційну суміш нагрівали до 70 °С при перемішуванні впродовж 3 годин. Після фільтрування для видалення твердих речовин концентрували фільтрат з одержанням сполуки 102-D. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 241.

Стадія 4

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 102-D (1,6 г, 6,7 ммоль) та 102-E (2,3 г, 6,7 ммоль) у етанолі (30 мл). У реакційну суміш додавали бікарбонат натрію (1,2 г, 1,4 ммоль) у воді (30 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш розводили EA (200 мл) та промивали водою (2x). Водні фракції екстрагували EA (1x) та об'єднували органічні фракції, сушили (Na₂SO₄) та концентрували. Неочищену речовину 102-F використовували на наступній стадії без додаткового очищення. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 569.

Стадія 5

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 102-F (3,7 г, 6,5 ммоль) у 4н. розчині HCl/діоксан (38 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після концентрування отримували 3,2 г проміжної сполуки. Проміжну сполуку та DBU (5,1 г, 33,8 ммоль) розчиняли у толуолі (100 мл). Реакційну суміш нагрівали до 110 °С при перемішуванні впродовж 1 години. Після концентрування залишок очищали на системі Combi Flash (80 г колонка, використовували картридж) з використанням гексанів-EA як елюенти з одержанням сполуки 102-G. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 423.

Стадія 6

У 100 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 102-G (0,3 г, 0,72 ммоль) у ТГФ (2 мл) та MeOH (2 мл). У реакційну суміш додавали 1н. КОН (2,1 мл). Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Реакційну суміш підкислювали шляхом додавання 1н. HCl (2,1 мл). Після концентрування залишок випарювали разом з толуолом (3x). Неочищену кислоту (0,72 ммоль), 2,4,6-трифторбензиламін (0,23 г, 1,44 ммоль), N,N-діізопропілетиламін (DIPEA) (0,47 г, 3,6 ммоль) та HATU (0,55 г, 1,44 ммоль) розчиняли у ДХМ (20 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили EA (100 мл) та промивали насиченим NaHCO₃ (2x), насиченим NH₄Cl (2x) та сушили над Na₂SO₄. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням гексану-EtOAc з одержанням сполуки 102-H. РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ експеримент: 538.

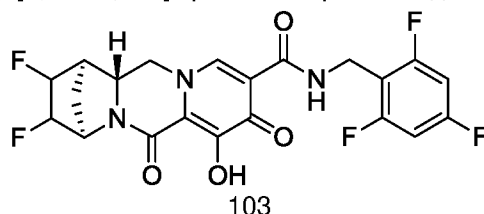
Стадія 7

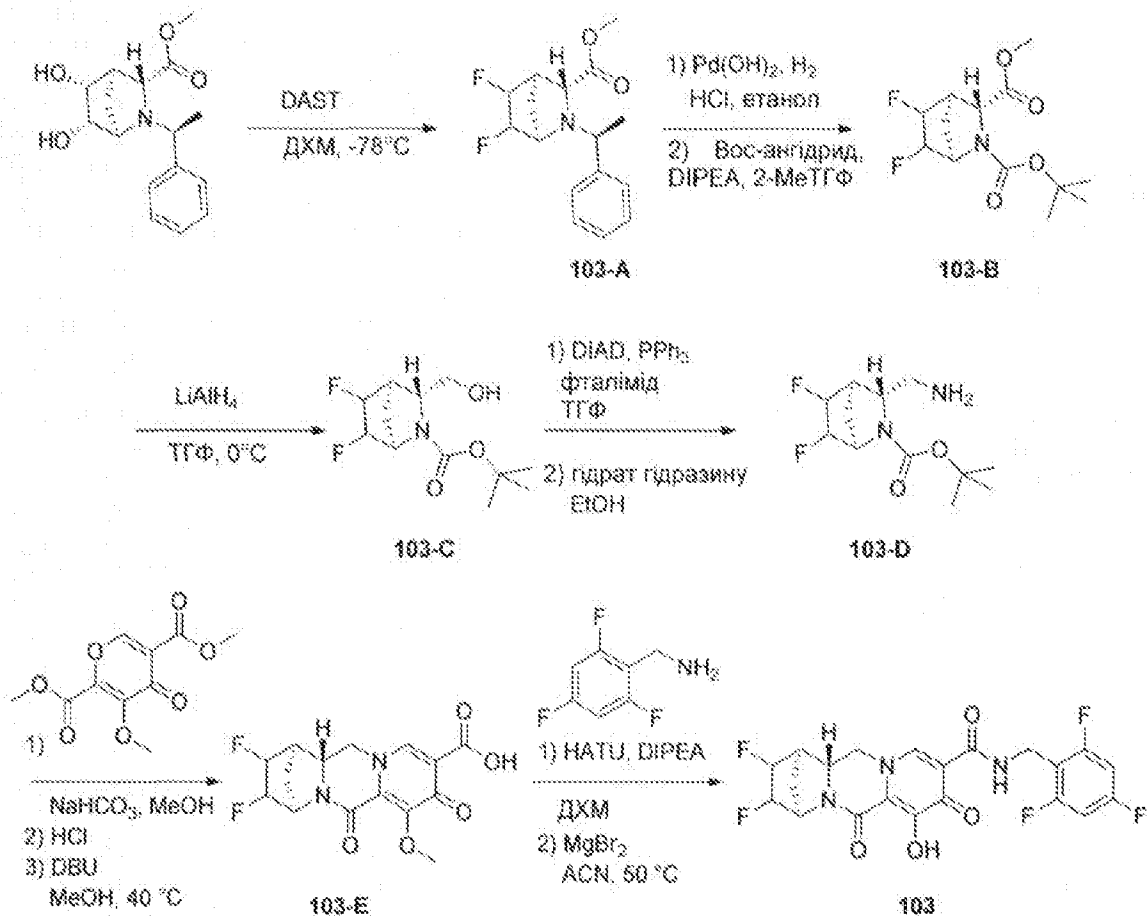
У 50 мл круглодонну колбу поміщали сполуку 102-H (0,36 г, 0,67 ммоль) у ТФОК (5 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Після концентрування неочищений залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc-MeOH з одержанням сполуки 102. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,13 (s, 1H), 10,40 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,64 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,89-4,41 (m, 3H), 4,22 (t, J=12,2 Гц, 1H), 4,09 (dd, J=12,3, 3,1 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=12,1, 4,1 Гц, 1H), 2,45-1,60 (m, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ - 109,26 (ddd, J=15,1, 8,8, 6,3 Гц), -111,99 (t, J=6,9 Гц). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): експеримент: 448.

Приклад 103

Одержання сполуки 103

(1R, 4R, 12aR)-2,3-дифтор-7-гідрокси-6,8-діоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідро-1,4-метанодипіrido[1,2-a:1',2'-d]піразин-9-карбоксамід





Стадія 1

Розчин (1R, 3R, 4R, 5R, 6S)-метил-5,6-дигідрокси-2-((S)-1-фенілетил)-2-азабіцикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилату (2,0 г, 6,9 ммоль) у ДХМ (27 мл) охолоджували до -78°C на бані сухий лід/ацетон. У отриманий розчин додавали DAST (2,18 мл, 16,48 ммоль) за допомогою піпетки з пластиковим наконечником. Розчин перемішували при -78°C впродовж 30 хвилин, після чого його видаляли з бані, залишали повільно нагріватися до кімнатної температури та перемішували при кімнатній температурі впродовж однієї години. Реакцію гасили шляхом повільного додавання реакційної суміші у перемішуваний розчин насиченого бікарбонату натрію (150 мл) за допомогою піпетки з пластиковим наконечником. Розділяли шари та водний шар повторно екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали шляхом хроматографії на силікагелі (7-28 % етилацетат/гексан) з одержанням сполуки 103-A. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,43-7,16 (m, 5H), 5,01-4,60 (m, 2H), 3,85 (q, $J=7,1$, 6,6 Гц, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,76 (dq, $J=5,1$, 2,0 Гц, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,39 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадії 2 та 3

У розчин 103-A (0,96 г, 3,24 ммоль) у етанолі (36,01 мл) та 1,25M HCl -етанол (4,09 мл) додавали 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1,14 г, 1,62 ммоль), суспензію перемішували у атмосфері водню впродовж 22 годин. Після фільтрування через целіт осад промивали EtOH , концентрували фільтрат у вакуумі досуха з одержанням приблизно 3,24 ммоль неочищеного продукту з видаленими захисними групами, який використовували на наступній стадії. PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_2$: 192,08; експеримент: 192,110.

До неочищеного залишку (0,62 г, 3,24 ммоль) та ди-трет-бутилдикарбонату (1,06 г, 4,86 ммоль) у 2-метилтетрагідрофурані (32,43 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,56 мл, 0 моль). Після завершення реакційну суміш розводили водою, екстрагували EtOAc (2x) та промивали органічні фракції водою, об'єднували, сушили (Na_2SO_4) та концентрували. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (0-55 % EtOAc /гексани) з одержанням сполуки 103-B. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,12-5,01 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,14 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,24-1,98 (m, 2H), 1,47 (s, 5H), 1,38 (s, 5H). PXMC-IEP^+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ розрахунок для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_4$: 292,13; експеримент: 291,75.

Стадія 4

Розчин 103-B (0,68 г, 2,33 ммоль) у ТГФ (15 мл) перемішували на льодяній бані, після чого додавали 1,0М LiBH₄ у ТГФ (4,65 мл) та отриману суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин, після чого за допомогою аналізу ТШХ підтверджували повне завершення взаємодії. Реакційну суміш обережно обробляли водою (0,3 мл), потім NaOH (~15 %, 3,5М, 0,3 мл) і, нарешті, додатковою кількістю води (0,9 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин та утворений осад відфільтровували, промивали діетиловим ефіром та концентрували надосадову рідину з одержанням сполуки 103-С. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,83 (s, 1H), 4,56 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,78-3,47 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,36-2,18 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Стадії 5 та 6

Суміш сполуки 103-С (0,59 г, 2,25 ммоль), фталіміду (0,53 г, 3,6 ммоль) та трифенілфосфіну (1,3 г, 4,95 ммоль) у ТГФ (11 мл) охолоджували на льодяній бані. Додавали діізопропілазодикарбосилат (0,97 мл, 4,95 ммоль). Потім суміш нагрівали до кімнатної температури та перемішували впродовж 14 годин, а після цього концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли у діетиловому ефірі, перемішували впродовж 1 години, потім відфільтровували тверді речовини та концентрували фільтрат. Залишок очищали шляхом колонкової хроматографії на оксиді кремнію (10-31-91 % EtOAc/гексани) з одержанням захищеної аміновмісної сполуки (приблизно 2,25 ммоль продукту). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₀H₂₃F₂N₂O₄: 393,15; експеримент: 392,77.

Розчин захищеної аміновмісної сполуки (0,88 г, 2,25 ммоль) та гідрату гідазину (0,46 мл, 9,52 ммоль) у етанолі (22 мл) перемішували при 60 °С впродовж 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на льодяній бані, додавали діетиловий ефір (10 мл) та перемішували суміш впродовж 30 хвилин. Відфільтровували отриману тверду речовину та концентрували фільтрат у вакуумі досуха з одержанням сполуки 103-D. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,17-4,61 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,11-2,77 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,83 (d, J=7,4 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,3 Гц, 3H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₁₂H₂₀F₂N₂O₂: 263,15; експеримент: 262,86.

Стадії 7, 8 та 9

Сполуку 103 отримували аналогічно сполуці 60 з використанням сполуки 103-D замість сполуки 41-E та (2,4,6-трифторфеніл)метанаміну замість (2,3-дихлорфеніл)метанаміну. Отримували єдиний діастереомер. Стереохімія атомів фтору невідома. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,08 (s, 1H), 6,46-6,27 (m, 2H), 4,95 (d, J=53,5 Гц, 1H), 4,65 (d, J=54,9 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,84 (t, J=3,6 Гц, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,28 (p, J=1,9 Гц, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,91 (dd, J=33,3, 15,2 Гц, 1H), 0,95 (s, 1H). РХМС-ІЕР⁺ (m/z): [M+H]⁺ розрахунок для C₂₁H₁₇F₅N₃O₄: 470,11; експеримент: 470,13.

ПРОТИВІРУСНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Приклад 104

Противірусні дослідження клітин МТ4

Для противірусного дослідження з використанням клітин МТ4 по 0,4 мкл сполуки, послідовно розведеної у 3 рази у ДМСО, починаючи з 189X досліджуваної концентрації, додавали у 40 мкл поживного клітинного середовища (RPMI 1640, 10 % ЕБС, 1 % пеніцилін/стрептоміцин, 1 % L-глутамін, 1 % NEPES) у кожен лунку 384-лункового планшету (10 концентрацій) у чотирьох повторях.

1 мл аліквоти, що містять по 2 × 10⁶ клітин МТ4, попередньо інфікували впродовж 1 та 3 годин, відповідно, при 37 °С 25 мкл (МТ4) поживного клітинного середовища (симуляція інфекції) або свіжого розведеного 1:250 маточного концентрованого розчину АВІ ВІЛ-IIIb (0,004 т.о.і. для клітин МТ4). Інфіковані та неінфіковані клітини розводили поживним клітинним середовищем та у кожен лунку досліджуваних планшетів додавали по 35 мкл 2000 клітин (МТ4).

Потім досліджувані планшети інкубували у інкубаторі при 37 °С. Після 5-денної інкубації у кожен лунку досліджуваного планшету додавали по 25 мкл 2X концентрованого реагенту CellTiter-Glo™ (кат.№ G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI). Проводили лізис клітин шляхом інкубації при кімнатній температурі впродовж 2-3 хвилин, а потім досліджували хемілюмінесценцію на аналізаторі Envision (PerkinElmer).

Сполуки у відповідності з даним винаходом мають противірусну активність у зазначеному дослідженні, що підтверджено нижче у таблиці 1. Відповідно, сполуки у відповідності з даним винаходом можуть бути придатні для лікування проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІД або затримки прояву симптомів СНІД або ARC.

Таблиця 1

Сполука	нМ для МТ-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
1	2,6	5819
2	2,2	3111
3	2,0	38446
4	14,8	45769
5	8,1	10452
6	5,3	53192
7	3,5	15610
8	2,5	13948
9	5,1	13451
10	6,1	3670
11	4,9	10274
12	5,9	3337
13	46,0	12666
14	65,5	4939
15	2,2	16268
16	1,5	13633
17	5,9	6613
18	4,1	10263
19	2,8	38690
20	3,3	27990
21	38,3	13010
22	64,3	4433
23	2,3	13444
24	6,1	12074
25	26,2	5233
26	10,3	8836
27	4,4	8751
28	15,6	18687
29	13,9	9446
30	4,0	6828
31	9,0	4525
32	14,0	4684
33	43,5	3971
34	422,1	3585
35	157,0	15546
36	7,6	11424
37	10,2	19486
38	1,7	10223
39	3,6	12174
40	2,4	9560
41	2,1	15675
42	2,5	3544
43	6,9	10321
44	2,3	9869
45	2,4	15765
46	2,6	19295
47	1,9	11301
48	2,7	13967
49	33,3	52219
50/51 (рацемічна суміш)	1,9	37173
52	15,0	12943
53	14,3	3347
54	15,6	3236

Таблиця 1

Сполука	нМ для МТ-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
55	1,5	11100
56	3,1	17238
57	2,3	11751
58	1,5	7694
59	3,1	22200
60	2,1	3308
61	1,8	25881
62	9,2	3492
63	2,5	3164
64	3,5	3332
65	2,4	2508
66	9,4	11848
67	10,7	2981
68	2,7	4175
69	1,9	4767
70	5,1	8413
71	2,6	4660
72	4,3	6255
73	1,8	9194
74	29,3	4340
75	2,8	5292
76	17,8	34581
77	5,6	10145
78	5,6	3198
79	3,4	12092
80	4,6	5045
81	1,9	12298
82	2,9	30434
83	1,9	27501
84	2,9	9727
85	2,0	10378
86	2,3	22405
88	2,9	3230
89	8,4	4629
90	5,7	8086
91	5,0	7183
92	18,6	4553
93	2,2	6158
94	11,5	51173
96	2,6	26586
97	2,1	17341
98	2,4	17947
99	2,0	8475
100	2,2	11580
101	2,1	11585
102	2,3	12042
103	10,3	35127

Приклад 105

Дослідження активації PXR людини

- 5 Дослідження гену-репортеру люциферази. Сійку трансформовану пухлинну клітинну лінію (DPX2) поміщали у 96-лункові планшети для мікротитрування. Клітини DPX2 містили ген PXR людини (NR112) та ген-репортер люциферази, пов'язаний з двома промоторами, виявленими у гені CYP3A4 людини, а саме з XREM та PXRE. Клітини обробляли кожною сполукою у шести

- 5 різних концентраціях (0,15 ~ 50 мкМ) та інкубували впродовж 24 годин. Визначали число життєздатних клітин та проводили оцінку активності гену-репортеру. Позитивний контроль: рифампіцин у 6 концентраціях (0,1 ~ 20 мкМ). Розраховували % E_{max} досліджуваних сполук відносно максимальної кратної зміни, викликані 10 або 20 мкМ RIF, згідно з наступним рівнянням, у якому врахований фоновий сигнал ДМСО: % E_{max} = (кратна зміна - 1)/(максимальна кратна зміна під дією RIF-1) x 100 %

Таблиця 2

Сполука	% E _{max} для 15 мкМ
2	4,5
3	7,5
4	3
5	32
6	0
7	6
8	7
9	7
10	19
15	20
16	17
17	7
18	4
19	2
20	2
23	45
28	6
29	3
32	14
33	17
36	3
37	2
38	7
39	6
40	0
41	11,5
42	21
43	18
44	4
45	19
46	34
47	11
48	5
54	2
55	24
56	3
57	3
58	1
59	4
60	3
61	1
63	13
64	8
66	0
67	0
68	6
69	5
70	10

Сполука	% E _{max} для 15 мкМ
71	3
72	4
73	7
75	0
77	11
79	0
80	2
81	1
82	1
83	1
84	21
85	77
86	30
88	27
89	5
90	11
91	3
92	3
93	9
96	11
97	9
98	0
99	17
100	45
102	123
103	0

Приклад 106

Дослідження інгібування ОСТ2

Проводили дослідження залежного від дози інгібування захоплення модельного субстрату ¹⁴C тетраетиламонію (ТЕА), опосередкованого ОСТ2, у клітинах MDCKII дикого типу та клітинах, трансфікованих ОСТ2, для 7 концентрацій досліджуваних сполук від 0,014 мкМ до 10 мкМ.

Клітини MDCKII витримували у мінімальному поживному середовищі (MEM), що містить 1 % пен./стреп., 10 % ембріональну бичачу сироватку та 0,25 мг/мл гігromіцину В у інкубаторі, встановленому на 37 °С, 90 % вологість та 5 % CO₂. За 24 години до початку дослідження у колбах до клітин MDCKII додавали середовище, що містить 5 мМ бутират натрію, та клітини вирощували до 80-90 % конфлюентності. У день дослідження клітини трипсинізували та повторно суспендували у буфері Кребса-Хенселейта (КНВ), рН 7,4, у кількості 5 × 10⁶ клітин/мл. Клітини попередньо інкубували впродовж 15 хвилин у планшеті для дослідження, після чого додавали досліджувану сполуку або субстрат.

Досліджувані сполуки послідовно розводили у ДМСО, а потім впорскували (2 мл) у 0,4 мл буферу КНВ, що містить клітини дикого типу або клітини, трансфіковані ОСТ-2, та інкубували впродовж 10 хвилин. Починали дослідження шляхом додавання 0,1 мл 100 мкМ ¹⁴C-ТЕА у буфері КНВ (20 мкМ кінцева концентрація після змішування). Концентрацію ТЕА вибирали на основі K_m. Після 10-хвилинної інкубації досліджувану суміш гасили шляхом додавання 0,5 мл льодяного 1X PBS буферу. Потім зразки центрифугували при 1000 об./хвил. впродовж 5 хвилин та видаляли надосадову рідину. Стадії промивання льодяним PBS повторювали чотири рази. Решті проводили лізис згустків клітин з використанням 0,2н. NaOH та залишали відстоюватися при кімнатній температурі щонайменше на 30 хвилин для підтвердження повноти проходження лізису. Потім проводили аналіз зразків на рідинному сцинтиляційному лічильнику та вираховані значення кількості розпадів на хвилину (dpm) використовували для проведення наступних розрахунків. Інгібування у % розраховували наступним чином: інгібування в % = $[1 - \frac{[ОСТ2]_i - [WT]_{ni}}{[ОСТ2]_{ni} - [WT]_{ni}}] * 100$, де [ОСТ2]_i відповідає числу dpm у присутності досліджуваної сполуки для клітин ОСТ2, [ОСТ2]_{ni} відповідає числу dpm за відсутності досліджуваної сполуки для клітин ОСТ2, а [WT]_{ni} відповідає числу dpm за відсутності досліджуваної сполуки для клітин дикого типу, відповідно.

Таблиця 3

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

Данні, приведені у таблицях 1, 2 та 3, відповідають усередненому по часу значенню для кожного дослідження кожної сполуки. Для певних сполук при реалізації проекту проводили декілька досліджень. Таким чином, данні, приведені у таблицях 1, 2 та 3, включають данні, відомі з пріоритетних документів, а також данні, отримані у дослідженнях, що проводилися у проміжний період.

Приклад 107

Аналіз фармакокінетики після перорального або внутрішньовенного введення біглям

Проводили аналіз фармакокінетики різних досліджуваних сполук після внутрішньовенного або перорального введення біглям.

Для аналізу фармакокінетики сполук, що вводили внутрішньовенно, досліджувані сполуки вводили у склад, що містить 5 % етанолу, 55 % ПЕГ 300 та 40 % води, у дозі 0,1 мг/мл для в.в. інфузії. Аналіз фармакокінетики сполук, що вводили перорально, досліджувані сполуки вводили у склад водної суспензії у 0,1 % Tween 20, 0,5 % ГПМЦ LV100 у д.н. воді у дозі 1 мг/кг.

Кожна група включала 3 самців чистокровних біглів, яких раніше могли використовувати у дослідженнях. На момент дозування маса тварин становила від 10 до 13 кг. Вночі перед введенням дози та через 4 години після введення тваринам припиняли доступ до їжі. При дослідженні внутрішньовенного введення досліджуваний виріб вводили тваринам шляхом внутрішньовенної інфузії впродовж 30 хвилин. Швидкість інфузії регулювали у відповідності з масою тіла кожної тварини для доставки 0,5 мг/кг дози. При дослідженні перорального введення досліджуваний виріб вводили у відповідності з масою тіла кожної тварини для доставки 1 мг/кг дози.

Для аналізу фармакокінетики сполук, що вводили внутрішньовенно, у кожної тварини відбирали зразки венозної крові (приблизно по 1 мл) через 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0 та 24,0 години після введення дози. Збирали зразки крові у пробірки Vacutainer™, що містять ЕДТА-К2 як антикоагулянт, та відразу поміщали у водний лід перед проведенням центрифугування для відділення плазми. Для вимірювання концентрації досліджуваної сполуки у плазмі використовували спосіб РХ/МС/МС. 100 мкл аліквоту кожного зразку плазми додавали у чистий 96-лунковий планшет, після чого додавали 400 мкл холодного внутрішнього стандартного розчину ацетонітрилу (ACN)/(ISTD). Після осадження білку 110 мкл аліквоту надосадової рідини переносили у чистий 96-лунковий планшет та розводили 300 мкл води. 25 мкл аліквоту отриманого вище розчину впорскували у систему РХ/МС/МС TSQ

Quantum Ultra, у якій використовували колонку BEPX Hypersil Gold C₁₈ (50 × 3,0 мм, 5 мкм; Thermo-Hypersil, № партії 25105-053030). Для елюювання та розділення використовували насос для двокомпонентних сумішей Agilent 1200 (кат.№ G1312A Bin Pump), для впорскування зразку використовували автоматичний дозатор HTS Pal (LEAP Technologies, Carrboro, NC). Потрійний квадрупольний мас-спектрометр TSQ Quantum Ultra використовували у режимі селективного моніторингу реакцій (Thermo Finnigan, San Jose, CA). Проводили рідинну хроматографію з використанням двох мобільних фаз: мобільна фаза А містила 1 % ацетонітрил у 2,5 мМ водному розчині формиату амонію, рН 3,0, мобільна фаза В містила 90 % ацетонітрил у 10 мМ формиаті амонію, рН 4,6. Проводили некомпартментний аналіз фармакокінетики для даних залежності концентрації у плазмі від часу. Отримані дані показані у трьох перших стовбцях таблиці 4. У таблиці 4 CL належить до кліренсу, який характеризує швидкість, з якою лікарський засіб видаляється з плазми. Чим нижче кліренс лікарського засобу, тим триваліше період напіввиведення з організму. V_{ss} належить до об'єму розподілу у стаціонарному стані та визначає рівень розподілу лікарського засобу у тканинах. Чим вище V_{ss}, тим триваліше період напіввиведення з організму. MRT належить до середнього часу утримання, який є мірою середнього часу, впродовж якого молекули присутні у організмі.

Для аналізу фармакокінетики сполук, що вводили перорально, збирали зразки венозної крові (приблизно по 0,3 мл) у кожної тварини через 0, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 та 24,0 години після введення дози. Збирали зразки крові, підготовлювали та аналізували аналогічно дослідженням внутрішньовенного введення, описаним вище. Проводили некомпартментний аналіз фармакокінетики даних залежності концентрації у плазмі від часу. Отримані дані показані у трьох останніх стовбцях таблиці 4. У таблиці 4 F (%) належить до пероральної біодоступності. C_{max} належить до максимальної концентрації сполуки у плазмі після введення. AUC належить до площі під кривою та є мірою загального вмісту зазначеної сполуки у плазмі.

Таблиця 4

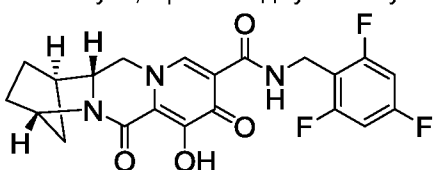
Спол.	CL (л/год./кг)	V _{ss} (л/кг)	MRT (год.)	F (%) водна суспензія	C _{max} (мкМ) водна суспензія	AUC (мкМ*год.) водна суспензія
98	0,047	0,16	3,3	н/д	н/д	н/д
83	0,161	0,38	2,4	н/д	н/д	н/д
55	0,058	0,24	4,2	н/д	н/д	н/д
77	0,300	0,64	2,2	н/д	н/д	н/д
41	0,015	0,11	7,5	10,7	2,4	16,3
42	0,020	0,15	7,1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

Зміст всіх патентів США, опублікованих заявок на патент США, заявок на патент США, закордонних патентів, закордонних заявок на патент та непатентних публікацій, приведених у даному описі, включено у дану заявку у всій повноті шляхом посилань, якщо вони не суперечать даному опису.

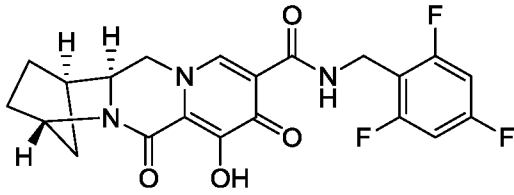
З урахуванням вказаного вище слід розуміти, що, незважаючи на те, що конкретні варіанти реалізації даного винаходу описані для ілюстрації, можна проводити різні модифікації, не виходячи за межі суті та обсягу винаходу. Відповідно, винахід не обмежений нічим, крім формули винаходу, що додається.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Сполука, що має одну з наступних структур:

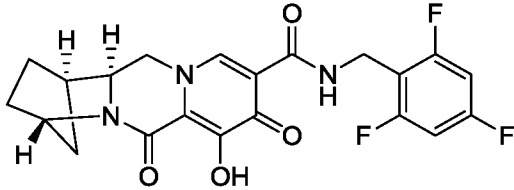


40



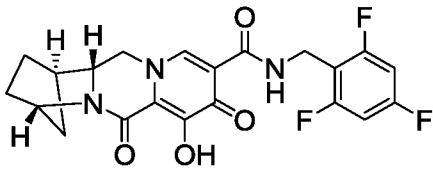
або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, що має наступну структуру:



5 або її фармацевтично прийнятна сіль.

3. Сполука за п. 1, що має наступну структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль.

4. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій, розріджувач або допоміжну речовину.

5. Фармацевтична композиція за п. 4, що додатково містить один або більше додаткових терапевтичних агентів.

6. Фармацевтична композиція за п. 4, що додатково містить:

- 15 (а) один додатковий терапевтичний агент;
- (б) два додаткових терапевтичних агенти;
- (в) три додаткових терапевтичних агенти; або
- (г) чотири додаткових терапевтичних агенти.

7. Фармацевтична композиція за п. 5 або п. 6, у якій додатковий терапевтичний агент або агенти являють собою агенти проти ВІЛ.

20 8. Фармацевтична композиція за будь-яким з пп. 5-7, у якій додатковий терапевтичний агент або агенти вибрані з групи, що складається з інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ та їх комбінацій.

25 9. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-3 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 4-8 у способі лікування ВІЛ-інфекції у людини, що має інфекцію або має ризик виникнення зазначеної інфекції.

10. Застосування за п. 9, де зазначений спосіб включає введення зазначеної сполуки, її фармацевтично прийнятної солі або фармацевтичної композиції шляхом ін'єкції людині, що має зазначену інфекцію або має ризик виникнення зазначеної інфекції.

30 11. Застосування сполуки або її фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-3 або фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 4-8 у медичній терапії.