



УКРАЇНА

(19) UA (11) 96568 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

A01N 43/58 (2006.01)

A01N 43/60 (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

C07D 239/00

C07D 241/36 (2006.01)

C07D 471/00

C07D 487/00

C07D 495/00

C07D 497/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОЛІЦИКЛІЧНЕ ПОХІДНЕ КАРБАМОЇЛПІРИДОНУ ЯК ІНГІБОР ВІЛ-ІНТЕГРАЗИ

1

2

(21) а200711345

(22) 28.04.2006

(24) 25.11.2011

(86) PCT/US2006/016604, 28.04.2006

(31) 2005-131161

(32) 28.04.2005

(33) JP

(31) 2005-312076

(32) 27.10.2005

(33) JP

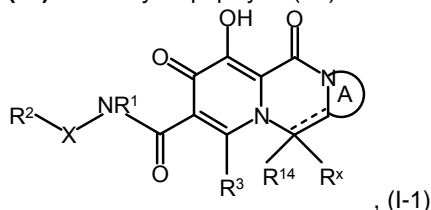
(46) 25.11.2011, Бюл.№ 22, 2011 р.

(72) ДЖОНС БРАЙАН ЕЛВІН, US, КАВАСУДЗІ ТАКАСІ, JP, ТАЙСІ ТЕРУГІКО, JP, ТАОДА ЙОСІЮКІ, JP

(73) ГЛАКСОСМІТКЛЯЙН ЛЛК, US, СЬОНОГІ ЕНД КО., ЛТД., JP

(56) US 2005/054645 A1

(57) 1. Сполука формули (I-1):



де

кільце А являє собою необов'язково заміщений гетероцикл;

R¹ являє собою водень або нижчий алкіл;

X - нижчий алкілен;

R² - арил, необов'язково заміщений одним або двома атомами галогену;R³ - водень;R¹⁴ та R^x - незалежно водень, гідрокси або нижчий алкіл, необов'язково заміщений алкокси;

пунктирна лінія представляє відсутність зв'язку;

або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

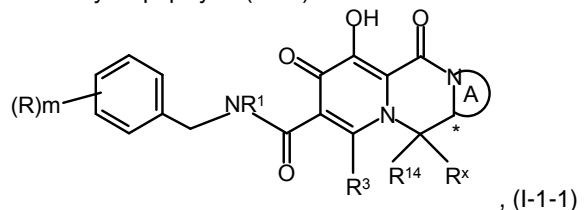
2. Сполука за п. 1, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R¹ являє собою водень або нижчий алкіл; X являє собою нижчий алкілен; R² являє собою феніл або феніл, заміщений щонайменше одним атомом галогену; R³ являє собою водень.

3. Сполука за п. 1, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де пунктирна лінія представляє відсутність зв'язку.

4. Сполука за п. 1, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^x являє собою водень; R¹⁴ являє собою водень або нижчий алкіл, необов'язково заміщений алкокси.

5. Сполука за п. 1, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою необов'язково заміщений та необов'язково конденсований 5-7-членний гетероцикл, що містить від 1 до 2 гетероатомів.

6. Сполука формули (I-1-1):



де кільце А являє собою необов'язково заміщений та необов'язково конденсований 5-7-членний гетероцикл, що містить від 1 до 2 гетероатомів, а саме - нітроген та оксиген;

R¹ - водень;

R - атом галогену;

R³ - водень;R¹⁴ та R^x - незалежно водень, гідрокси або нижчий алкіл, необов'язково заміщений алкокси;

(13) C2

(11) 96568

(19) UA

m являє собою ціле число 0, 1 або 2;

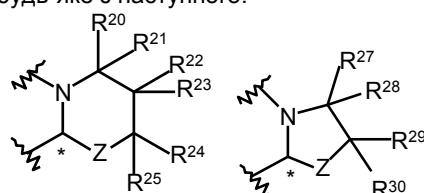
або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

7. Сполука за п. 6, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^x та R^{14} незалежно являють собою водень або нижчий алкіл, необов'язково заміщений алкокси.

8. Сполука за п. 6, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^x та R^{14} являють собою атоми водню.

9. Сполука за п. 6, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де m дорівнює 2.

10. Сполука за п. 1 або 6, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце A являє собою будь-яке з наступного:

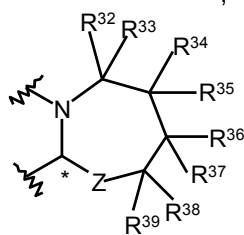


Z=O або NR^{26}

(A-1)

Z=O або NR^{31}

(A-2)



Z=O або NR^{40}

(A-3)

де кожен із замісників від R^{20} до R^{40} незалежно являє собою групу, вибрану з групи S2, або будь-які дві групи від R^{20} до R^{40} , які зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю, взяті разом з атомом вуглецю, можуть утворювати необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл, або кожна з комбінацій (R^{20} та R^{22}), (R^{23} та R^{24}), (R^{25} та R^{26}), (R^{27} та R^{29}), (R^{30} та R^{31}), (R^{32} та R^{34}), (R^{35} та R^{36}), (R^{37} та R^{38}) та (R^{39} та R^{40}), взятих разом із суміжним атомом, може утворювати необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл, причому групи-замісники S2: водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арил-нижчий алкіл, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений гетероциклокси, гідрокси, необов'язково заміщений аміно, необов'язково заміщений нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений циклоалкілкарбоніл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений нижчий алкок-

сикарбоніл, необов'язково заміщений арилкарбоніл, необов'язково заміщений арил-нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений арил-оксикарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклкарбоніл, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклоксикарбоніл, необов'язково заміщений амінокарбоніл, необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, арилалкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, або нижчий алкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з CO, O, S, SO, SO_2 , NR^5 (R^5 незалежно вибраний з такої ж групи, як R^4), -N= та =N-);

стереохімія будь-якого асиметричного атома вуглецю, представлена *, показує R- або S-конфігурацію, або суміш цих компонентів.

11. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кожен із замісників від R^{20} до R^{40} незалежно являє собою водень або заміщений нижчий алкіл, або будь-які дві групи від R^{20} до R^{40} , які зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю, взяті разом з атомом вуглецю, можуть утворювати необов'язково заміщений 3-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 3-7-членний гетероцикл, або будь-яка з комбінацій (R^{20} та R^{22}), (R^{23} та R^{24}), (R^{25} та R^{26}), (R^{27} та R^{29}), (R^{30} та R^{31}), (R^{32} та R^{34}), (R^{35} та R^{36}), (R^{37} та R^{38}) і (R^{39} та R^{40}), взятих разом з суміжним атомом, може утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

12. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце A являє собою кільце, представлене (A-1); один із замісників від R^{20} до R^{25} являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл та інші являють собою водень.

13. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце A являє собою кільце, представлене (A-1); один з (R^{20} та R^{22}), (R^{23} та R^{24}) та (R^{25} та R^{26}), взятих разом з суміжним атомом, може утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

14. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце A являє собою кільце, представлене (A-1); Z = NR^{26} , та R^{25} і R^{26} , взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

15. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце A являє собою кільце, представлене (A-2); один із замісників від R^{27} до R^{30} являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл та інші являють собою водень.

16. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце A являє собою кільце, представлене (A-2); один з (R^{27} та R^{29}) та (R^{30} та R^{31}), взятих разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний

карбоцикл або необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

17. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-2); $Z = NR^{31}$, та R^{30} і R^{31} , взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

18. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-3); один із замісників від R^{32} до R^{39} являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл та інші являють собою водень.

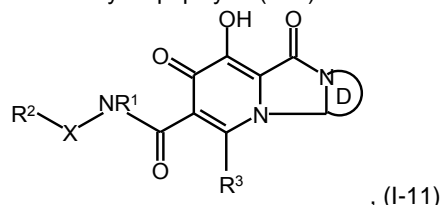
19. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-3); один з (R^{32} та R^{34}), (R^{35} та R^{36}), (R^{37} та R^{38}) та (R^{39} та R^{40}), взятих разом з суміжним атомом, може утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

20. Сполука за п. 10, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-3); $Z = NR^{40}$, та R^{39} і R^{40} , взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

21. Сполука за п. 6, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^x являє собою водень; R^{14} являє собою водень або необов'язково заміщений нижчий; R^3 являє собою водень; m дорівнює від 1 до 2 та щонайменше один з R^5 являє собою галоген; кільце А являє собою кільце, описане в п. 11.

22. Сполука за п. 6, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^x являє собою водень; R^{14} являє собою водень; R^3 являє собою водень; m дорівнює 0, або від 1 до 2 та щонайменше один з R являє собою галоген; кільце А являє собою кільце, описане в п. 11; кожен із замісників від R^{20} до R^{40} незалежно являє собою водень або заміщений нижчий алкіл, або будь-які дві групи із замісників від R^{20} до R^{40} , які зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю, взяті разом з атомом вуглецю, можуть утворювати необов'язково заміщений 3-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 3-7-членний гетероцикл, або будь-яка з комбінацій (R^{20} та R^{22}), (R^{23} та R^{24}), (R^{25} та R^{26}), (R^{27} та R^{29}), (R^{30} та R^{31}), (R^{32} та R^{34}), (R^{35} та R^{36}), (R^{37} та R^{38}) та (R^{39} та R^{40}), взятих разом з суміжним атомом вуглецю, може утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

23. Сполука формули (I-11):



де кільце D - 7-членний гетероцикл;

R^1 - водень;

X - нижчий алкілен;

R^2 - арил, необов'язково заміщений одним атомом галогену;

R^3 - водень.

24. Сполука, вибрана з групи, яку складають:

(3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(4aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(3aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-8-гідрокси-7,9-діоксо-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]пірол[1,2-c]піримідин-10-карбоксамід;

(4aS,13aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(4aS,13aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(3aS,13aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-8-гідрокси-7,9-діоксо-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]пірол[1,2-c]піримідин-10-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(1S)-1-метилпропіл]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

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

(3S,11aR)-N-(4-фторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-(1,1-диметилетил)-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-3-(1,1-диметилетил)-N-[(4-фторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(гідроксиметил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(2S,3R)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(2-метилпропіл)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (5aR,14aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,4,5а,6,10,12,14,14а-декагідропіридо[1,2-а]піридо[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-9-карбоксамід;
 (2S,3S)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(метилокси)метил-5,7-діоксо-2-феніл-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразио-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-3-(циклогексилметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піридин-8-карбоксамід;
 (5aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-5а,6а,7,11,13,14а-гексагідро-5Н-індено[1',2':4,5][1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-10-карбоксамід;
 (2S,3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3-дифеніл-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3-дифеніл-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[2-(метилтіо)етил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[2-(метилсульфоніл)етил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1Н-індол-3-ілметил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (4R,12aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4R,12aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-1-(циклопропілметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-

октагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-(2-фуранілметил)-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(1,3-тіазол-2-ілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4а,5,6а,7,11,13,14а-декагідро-2Н-піридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;
 (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4а,5,6а,7,11,13,14а-декагідро-2Н-піридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;
 (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-3-феніл-1,3,4,4а,5,6а,7,11,13,14а-декагідро-2Н-піридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;
 (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;
 (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід;
 (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід;
 (5aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,4,5а,6,10,12,14,14а-декагідропіридо[1,2-а]піридо[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-9-карбоксамід;
 (4aR,14aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-9-гідрокси-8,10-діоксо-2,3,4,4а,5,6,8,10,14,14а-декагідро-1Н-піридо[1,2-с]піридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід;
 (4R,12aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразио[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(3-піридинілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-

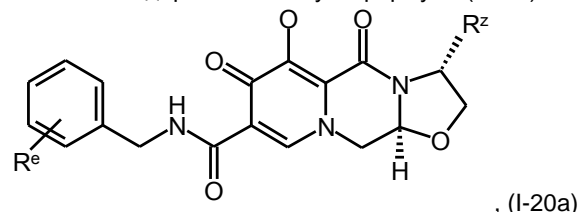
октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-1-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-[2-(метилоксі)етил]-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-5-(2-метилпропіл)-10,12-діоксо-2,3,3а,4,5,5а,6,10,12,13а-декагідро-1Н-циклопента[с]піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-етил-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-[2-(4-морфолініл)етил]-11,13-діоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;
 (3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,3а,4,5а,6,10,12,13а-декагідроциклопента[d]піридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазин-9-карбоксамід;
 (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-метил-11,13-діоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;
 (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-[2-(метилоксі)етил]-11,13-діоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;
 (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-[2-(метилоксі)етил]-11,13-діоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;
 (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-етил-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-3-бутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[4-гідроксифеніл)метил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (4S,12aS)-1-циклобутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12а-

октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-(2-гідроксіетил)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-30-карбоксамід;
 (4aS,6aS,14aS)-6-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;
 (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-6-[2-(1-піролідиніл)етил]-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;
 (4aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-9-гідрокси-8,10-діоксо-2,3,4,4а,5,6,8,10,14,14а-декагідро-1Н-піридо[1,2-с]піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-[2-(метилоксі)етил]-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,32а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-1-циклобутил-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-диметил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-диметил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;
 її енантіомер, її діастереомер, суміш її енантіомерів, суміш її діастереомерів, суміш її енантіомерів та діастереомерів або її фармацевтично прийнятна сіль.

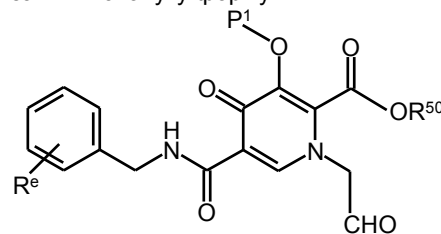
25. Сполука, вибрана з групи, яку складають:
 (4aS,13aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразино-8-карбоксамід;
 (4aS,13aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(1S)-1-метилпропіл]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (3S,11aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;
 (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід;
 (4S,12aS)-1-(циклопропілметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід;
 (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;
 (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піrido[1',2':4,5]піразино[3,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;
 (4S,9aR)-5-гідрокси-4-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діазаантрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифторбензиламід;
 (4R,9aS)-5-гідрокси-4-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діазаантрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифторбензиламід;
 (2R,9aS)-5-гідрокси-2-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діазаантрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід;
 її енантіомер, її діастереомер, суміш її енантіомерів, суміш її діастереомерів, суміш її енантіомерів та діастереомерів або її фармацевтично прийнятна сіль.
 26. Сполука за пп. 24 або 25, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою натрієву сіль.
 27. Сполука за будь-яким з пп. 1-26 для застосування в медичному лікуванні.
 28. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-27 або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват.
 29. Фармацевтична композиція за п. 28, що являє собою анти-ВІЛ агент.

30. Фармацевтична композиція за п. 28, яка **відрізняється** тим, що вказана композиція містить щонайменше один додатковий терапевтичний агент, вибраний з інгібіторів зворотної транскриптази та інгібіторів протеази.

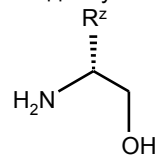
31. Спосіб одержання сполуки формули (I-20a)



де R^e являє собою один або два атоми галогену;
 R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил або алкокси та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
 за яким сполуку формули

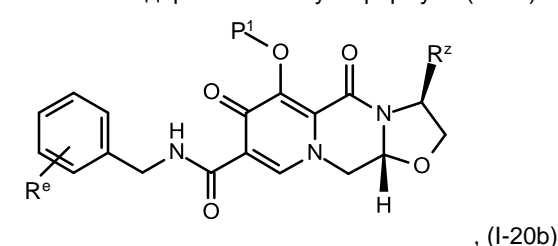


де R^e являє собою один або два атоми галогену,
 R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
 конденсують зі сполукою формули

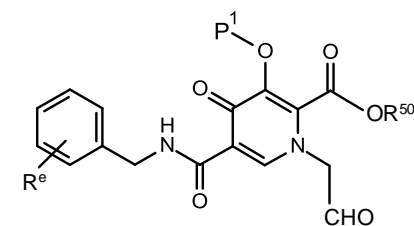


де R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил або алкокси,
 з утворенням сполуки формули (I-20a).

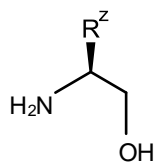
32. Спосіб одержання сполуки формули (I-20b)



де R^e являє собою один або два атоми галогену,
 R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил або алкокси та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
 за яким сполуку формули

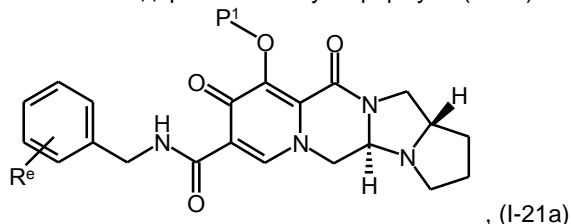


де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
конденсують зі сполукою формули

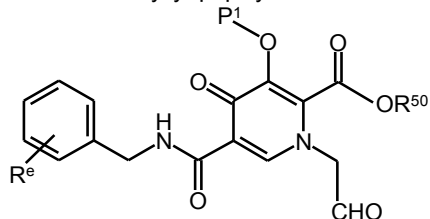


де R^Z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{1-8} арил або алкокси;
з утворенням сполуки формули (I-20b).

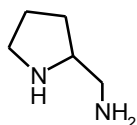
33. Спосіб одержання сполуки формули (I-21a)



де R^e являє собою один або два атоми галогену та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
за яким сполуку формули

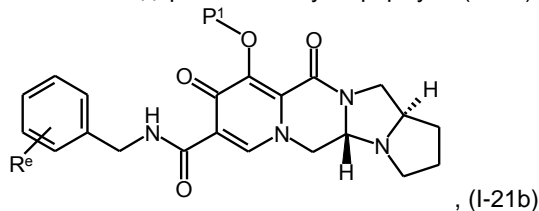


де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-3} алкіл;
конденсують зі сполукою формули

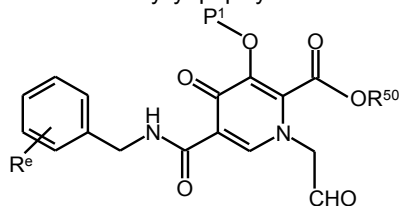


з утворенням сполуки формули (I-21a).

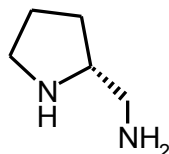
34. Спосіб одержання сполуки формули (I-21b)



де R^e являє собою один або два атоми галогену та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
за яким сполуку формули

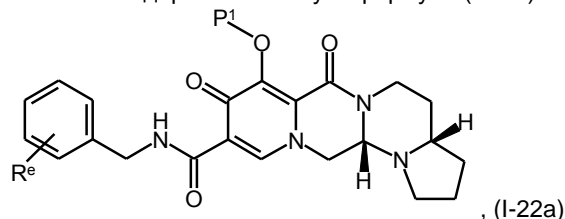


де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
конденсують зі сполукою формули

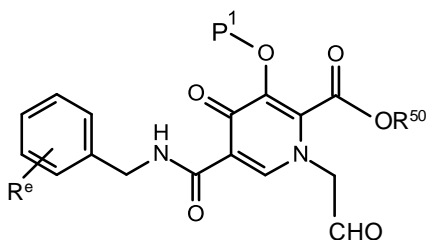


з утворенням сполуки формули (I-21b).

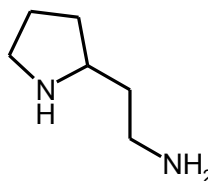
35. Спосіб одержання сполуки формули (I-22a)



де R^e являє собою один або два атоми галогену та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
за яким сполуку формули

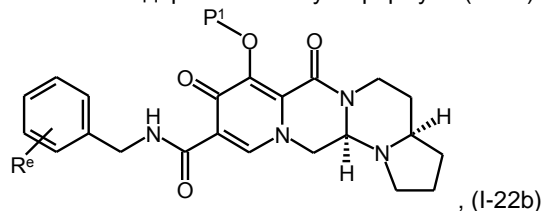


де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
конденсують зі сполукою формули

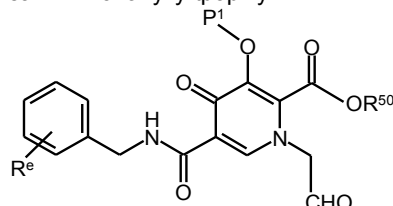


з утворенням сполуки формули (I-22a).

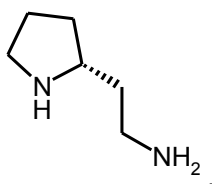
36. Спосіб одержання сполуки формули (I-22b)



де R^e являє собою один або два атоми галогену та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
за яким сполуку формули

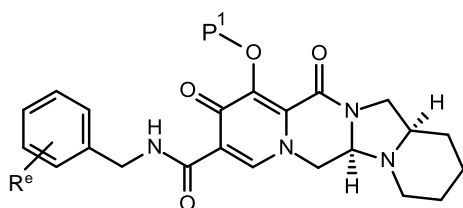


де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
конденсують зі сполукою формули

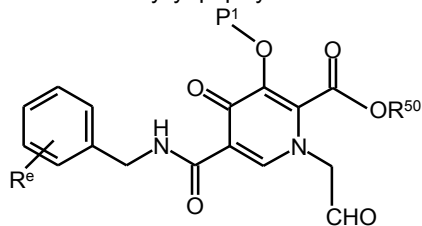


з утворенням сполуки формули (I-22b).

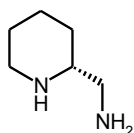
37. Спосіб одержання сполуки формули (I-23a)



де R^e являє собою один або два атоми галогену та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, за яким сполуку формули

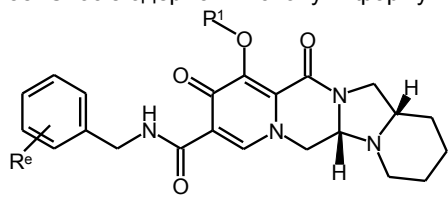


де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, конденсують зі сполукою формули

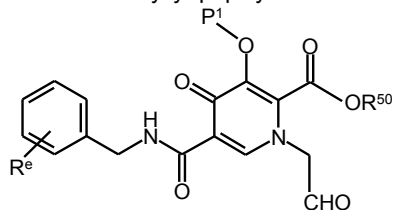


з утворенням сполуки формули (I-23a).

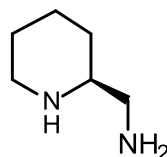
38. Спосіб одержання сполуки формули (I-23b)



де R^e являє собою один або два атоми галогену та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, за яким сполуку формули

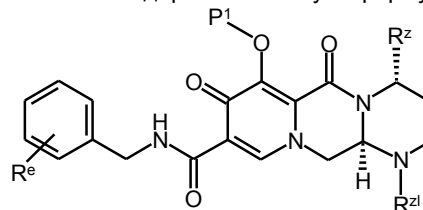


де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
конденсують зі сполукою формули

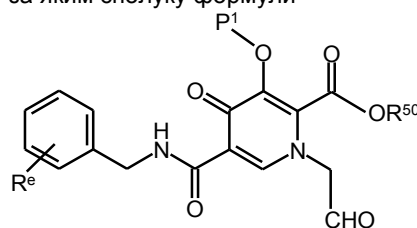


з утворенням сполуки формули (I-23b).

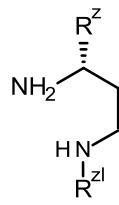
39. Спосіб одержання сполуки формули (I-24a)



де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно може бути необов'язково заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом, та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
за яким сполуку формули



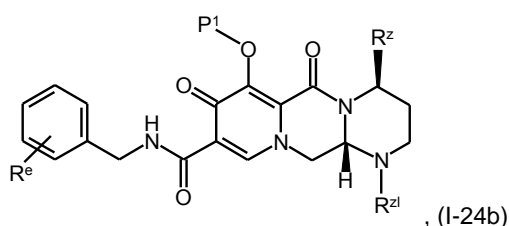
де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;
конденсують зі сполукою формули



де R^z являє собою C_{1-8} алкіл, R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;

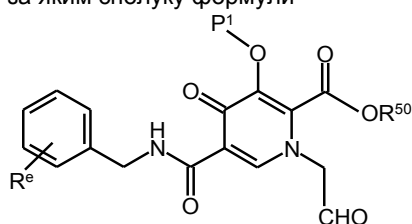
з утворенням сполуки формули (I-24a).

40. Спосіб одержання сполуки формули (I-24b)



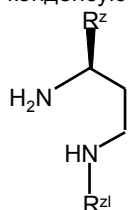
де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{Zl} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом, та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

за яким сполуку формули



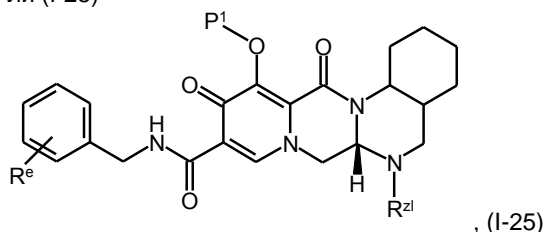
де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

конденсують зі сполукою формули



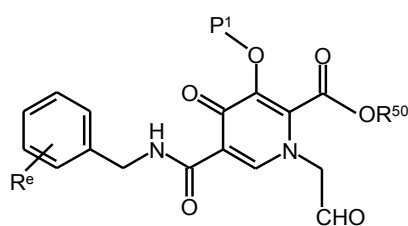
де R^Z являє собою C_{1-8} алкіл, R^{Zl} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом, з утворенням сполуки формули (I-24b).

41. Спосіб одержання рацемічної сполуки формули (I-25)



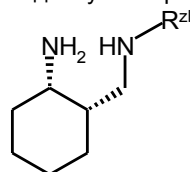
де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{Zl} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом, та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

за яким сполуку формули



де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

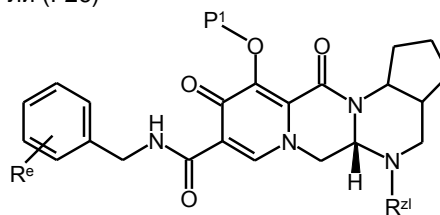
конденсують з рацемічною сполукою формули



де R^{Zl} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;

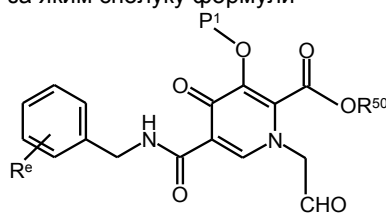
з утворенням рацемічної сполуки формули (I-25).

42. Спосіб одержання рацемічної сполуки формули (I-26)



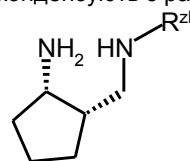
де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{Zl} являє собою водень, C_{1-8} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом, та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

за яким сполуку формули



де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

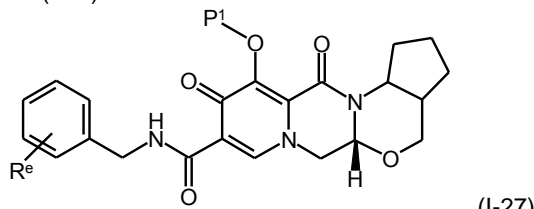
конденсують з рацемічною сполукою формули



де R^{Z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероариллом, C_{6-14} ариллом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;

з утворенням рацемічної сполуки формули (I-26).

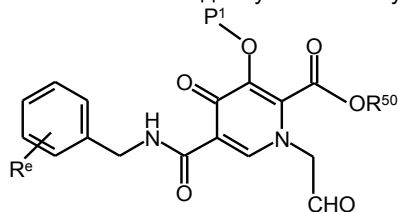
43. Спосіб одержання рацемічної сполуки формули (I-27)



, (I-27)

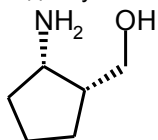
де R^e являє собою галоген та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

який включає конденсування сполуки формули



де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

конденсують з рацемічною сполукою формули



з утворенням рацемічної сполуки формули (I-27).

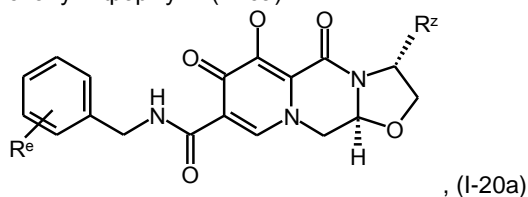
44. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у людини, за яким вказаній людині вводять ефективну противірусну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-27.

45. Спосіб лікування ВІЛ-інфекції у людини, за яким вказаній людині вводять композицію, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-27 та інший терапевтичний агент.

46. Спосіб за п. 45, який **відрізняється** тим, що вказаний терапевтичний агент вибраний з інгібіторів зворотної транскриптази та інгібіторів протеази.

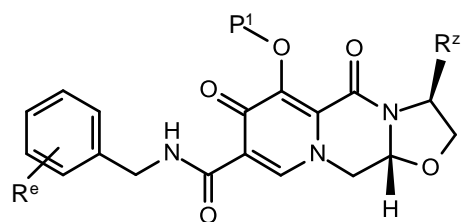
47. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-27 для виробництва медикаментів для лікування або профілактики ВІЛ-інфекції.

48. Сполука, вибрана з групи, яка складається з: сполуки формули (I-20a)



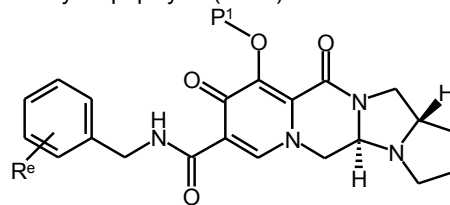
, (I-20a)

сполуки формули (I-20b)



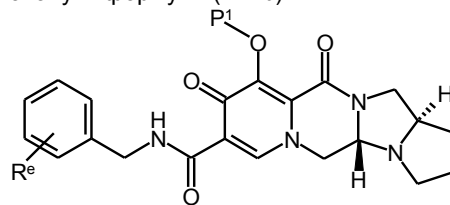
, (I-20b)

сполуки формули (I-21a)



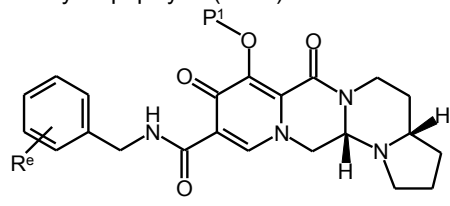
, (I-21a)

сполуки формули (I-21b)



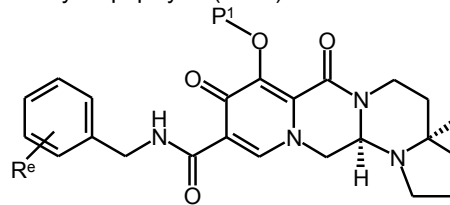
, (I-21b)

сполуки формули (I-22a)



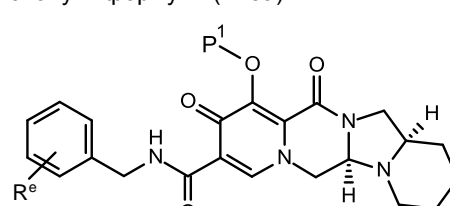
, (I-22a)

сполуки формули (I-22b)



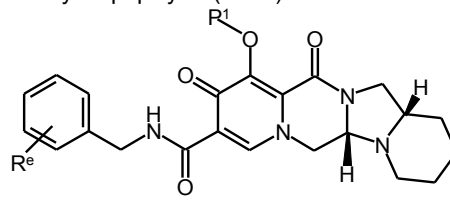
, (I-22b)

сполуки формули (I-23a)



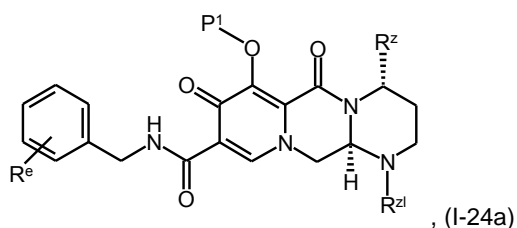
, (I-23a)

сполуки формули (I-23b)

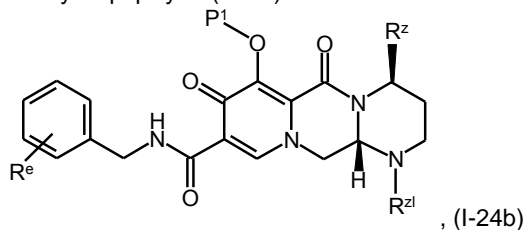


, (I-23b)

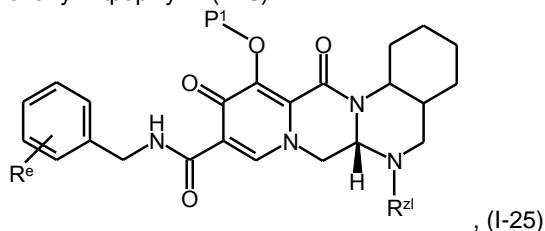
сполуки формули (I-24a)



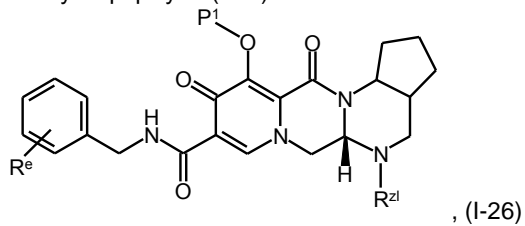
сполуки формули (I-24b)



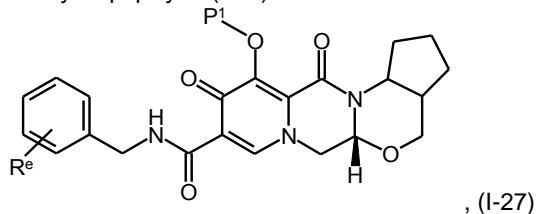
сполуки формули (I-25)



сполуки формули (I-26)

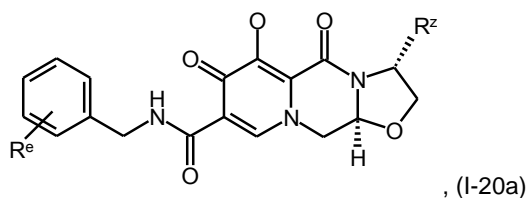


сполуки формули (I-27)

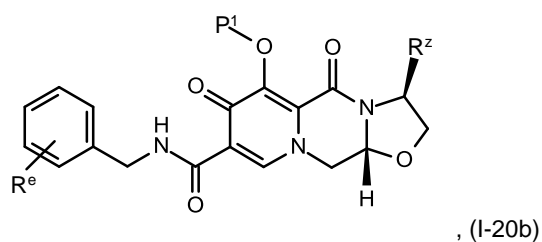


або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{Zl} являє собою водень, R^Z являє собою C_{1-8} алкіл та R^1 являє собою C_{6-14} арил- C_{1-8} алкіл.

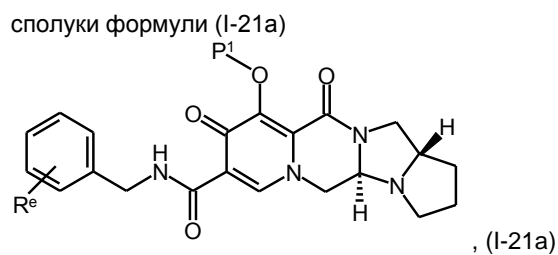
49. Сполука, вибрана з групи, яка складається з: сполуки формули (I-20a)



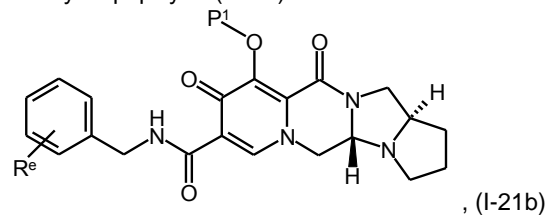
сполуки формули (I-20b)



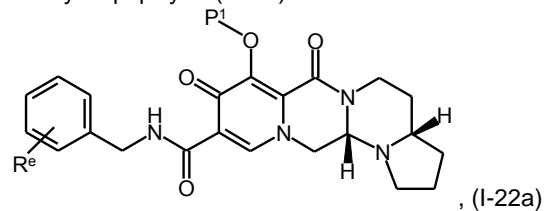
, (I-20b)



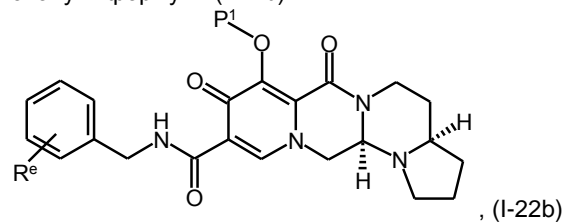
сполуки формули (I-21b)



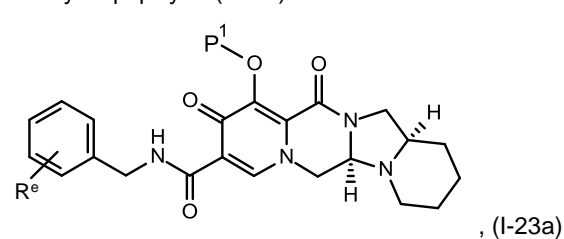
сполуки формули (I-22a)



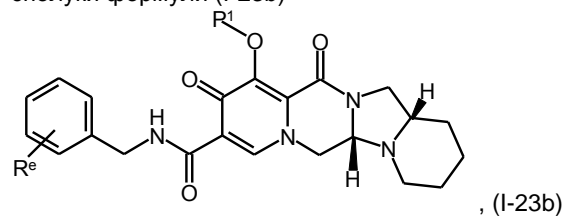
сполуки формули (I-22b)



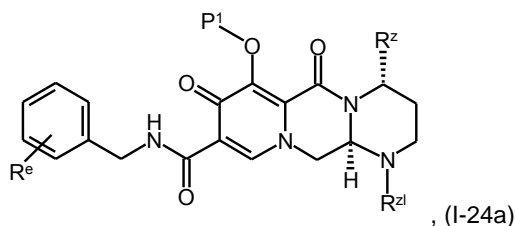
сполуки формули (I-23a)



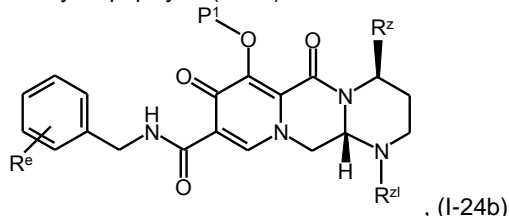
сполуки формули (I-23b)



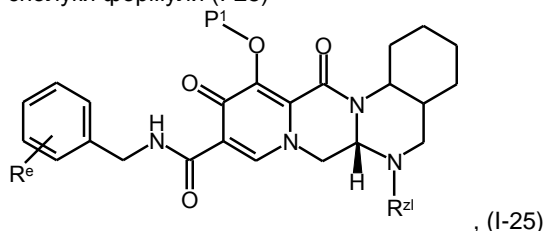
сполуки формули (I-24a)



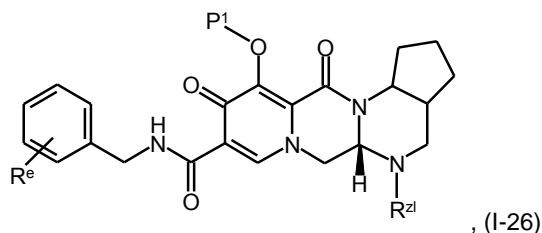
сполуки формули (I-24b)



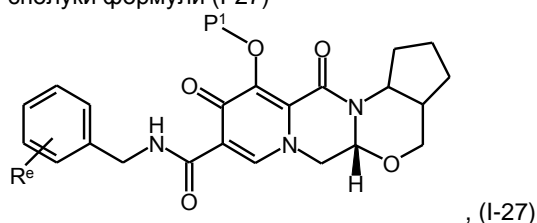
сполуки формули (I-25)



сполуки формули (I-26)



сполуки формули (I-27)



або її фармацевтично прийнятна сіль, де R^e являє собою один або два атоми галогену, R^z являє собою водень, R^z являє собою C_{1-8} алкіл та P^1 являє собою водень.

Даний винахід стосується нових сполук, що володіють противірусною активністю, більш детально, поліциклічних похідних карбамоїлпіридину, що володіють інгібуючою активністю по відношенню до інтегрази ВІЛ, і фармацевтичної композиції, що їх містить, особливо анти-ВІЛ засобу.

Рівень техніки

Серед усіх вірусів відомий вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), різновид ретровірусу, який спричиняє синдром набутого імунодефіциту (СНІД). Терапевтичний агент для лікування СНІДу переважно вибирають з групи інгібіторів зворотної транскриптази (наприклад, АЗТ, ЗТС) та інгібіторів протеази (наприклад, індінавір), але доведено, що їх застосування супроводжується побічними ефектами, такими як нефропатія і поява резистентних вірусів. Таким чином, бажаним є створення анти-ВІЛ агентів, що мають інший механізм дії.

З іншого боку, повідомлялося, що комбінована терапія є ефективною в лікуванні СНІДу внаслідок частішої появи резистентних мутантів при монотерапії. Інгібітори зворотної транскриптази та інгібітори протеази застосовують в клініці як анти-ВІЛ агент, однак, агенти, що мають такий же механізм дії, часто демонструють перехресну резистентність або тільки додаткову активність. Таким чином, бажаними є анти-ВІЛ засоби, що мають інший механізм дії.

За описаних вище обставин інгібітор інтегрази ВІЛ фокусується на новому анти-ВІЛ засобі, що має новий механізм дії (Посилання: Патентні До-

кументи 1 і 2) Як анти-ВІЛ засіб, що має такий механізм дії, відоме карбамоїл-заміщене похідне гідроксипіримідину (Посилання: Патентні Документи 3 і 4) та карбамоїл-заміщене похідне гідроксипіролідону (Посилання: Патентний Документ 5). Крім того, подана патентна заявка, що стосується карбамоїл-заміщеного похідного гідроксипіридину (Посилання: Патентний Документ 6, Приклад 8).

Інші відомі похідні карбамоїлпіридину включають похідні 5-алкоксипіридин-3-карбоксаміду та похідні γ -пірон-3-карбоксаміду, що являють собою інгібітори росту рослин або гербіциди (Посилання: Патентні Документи 7-9).

Інші інгібітори інтегрази ВІЛ включають N-вмісні конденсовані циклічні сполуки (Посилання: Патентний Документ 10).

[Патентний Документ 1] WO03/0166275

[Патентний Документ 2] WO2004/024693

[Патентний Документ 3] WO03/035076

[Патентний Документ 4] WO03/035076

[Патентний Документ 5] WO2004/004657

[Патентний Документ 6] Патентна заявка Японії 2003-32772

[Патентний Документ 7] Патентна публікація Японії 1990-108668

[Патентний Документ 8] Патентна публікація Японії 1990-108683

[Патентний Документ 9] Патентна публікація Японії 1990-96506

[Патентний Документ 10] WO2005/016927

Розкриття винаходу

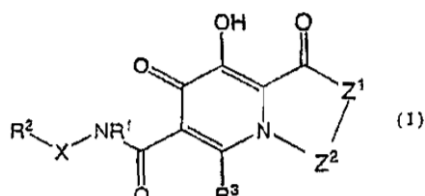
Проблема, яка повинна бути вирішена за допомогою винаходу

Бажаною є розробка нового інгібітора інтегрази.

Засоби для вирішення проблеми

Винахідники здійснили обширні дослідження для відкриття того, що нове поліциклічне похідне карбамоїлпіримідону володіє потужною інгібуючою інтегразу ВІЛ активністю. Крім того, винахідниками було виявлено, що сполуки за даним винаходом і фармацевтична композиція, що містить вказані сполуки, є придатними як противірусні агенти, антиретровірусні агенти, анти-ВІЛ агенти, анти-НТЛВ-1 (людський вірусу Т-клітинної лейкемії типу 1) агенти, анти-FIV (котячий вірус імунодефіциту) агенти або анти-SIV (мавпячий вірус імунодефіциту) агент, особливо анти-ВІЛ агент або агент проти СНІДу, для здійснення даного винаходу, описаного нижче.

(1) Сполука формули:



(де

Z¹ являє собою NR⁴; R⁴ являє собою водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арил-нижчий алкіл, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений гетероциклокси, гідрокси, необов'язково заміщений аміно, необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з CO, O, S, SO, SO₂, NR^a (R^a являє собою водень або нижчий алкіл), -N= та =N-), O або CH₂;

Z² являє собою необов'язково заміщений нижчий алкілен або необов'язково заміщений нижчий алкенілен, кожен з яких може перериватися групою гетероатомів, вибраною з O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ являє собою водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміще-

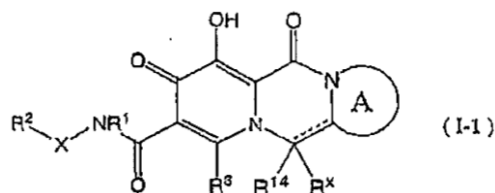
ний арил-нижчий алкіл, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений гетероциклокси, гідрокси або необов'язково заміщений аміно, необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з CO, O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ незалежно вибраний з такої ж групи, як R⁴), -N= та =N-)), -N= або =N-;

R¹ являє собою водень або нижчий алкіл, X являє собою одинарний зв'язок, група гетероатомів вибрана з O, S, SO, SO₂ та NH або нижчого алкілену або нижчого алкенілену, кожен з яких може перериватися гетероатомом;

R² являє собою необов'язково заміщений арил;

R³ являє собою водень, галоген, гідрокси, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщений гетероциклокси або необов'язково заміщений аміно;

R⁴ та Z², взяті разом, утворюють кільце, де сполука (I) представлена наступною формулою (I-1), або (I-11):



(де

кільце A являє собою необов'язково заміщений гетероцикл,

R¹⁴ та R^x незалежно являють собою водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арил-нижчий алкіл, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений гетероциклокси, необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений необов'язково замі-

щеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти або нижчий алкіл, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ незалежно вибраний з такої ж групи, як R⁴), -N= та =N-), гідрокси, неонов'язково заміщений аміно, неонов'язково заміщений нижчий алкіл карбоніл, неонов'язково заміщений циклоалкілкарбоніл, неонов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл карбоніл, неонов'язково заміщений нижчий алкокси карбоніл, неонов'язково заміщений арилкарбоніл, неонов'язково заміщений арил-нижчий алкіл карбоніл, неонов'язково заміщений арилоксикарбоніл, неонов'язково заміщений гетероциклкарбоніл, неонов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл карбоніл, неонов'язково заміщений гетероциклооксикарбоніл або неонов'язково заміщений амінокарбоніл;

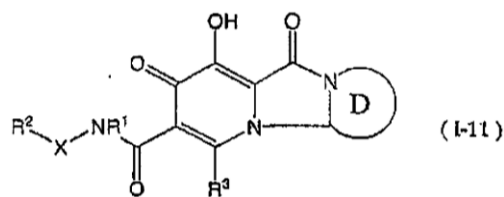
пунктирна лінія представляє присутність або відсутність зв'язку, за умови, що якщо пунктирна лінія представляє присутність зв'язку, R^x відсутній;

R¹ являє собою водень або нижчий алкіл;

X являє собою одинарний зв'язок, група гетероатомів вибрана з O, S, SO, SO₂ та NH або нижчого алкілену або нижчого алкенілену, кожен з яких може перериватися групою гетероатомів;

R² являє собою неонов'язково заміщений арил;

R³ являє собою водень, галоген, гідрокси, неонов'язково заміщений нижчий алкіл, неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений нижчий алкеніл, неонов'язково заміщений нижчий алкокси, неонов'язково заміщений нижчий алкенілокси, неонов'язково заміщений арил, неонов'язково заміщений арилокси, неонов'язково заміщений гетероциклічну групу, неонов'язково заміщений гетероциклокси або неонов'язково заміщений аміно)



(де

кільце D являє собою неонов'язково заміщений гетероцикл;

R¹ являє собою водень або нижчий алкіл;

X являє собою одинарний зв'язок, група гетероатомів вибрана з O, S, SO, SO₂ та NH, або нижчого алкілену або нижчого алкенілену, кожен з яких може перериватися групою гетероатомів;

R² являє собою неонов'язково заміщений арил;

R³ являє собою водень, галоген, гідрокси, неонов'язково заміщений нижчий алкіл, неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений нижчий алкеніл, неонов'язково заміщений нижчий алкокси, неонов'язково заміщений нижчий

алкенілокси, неонов'язково заміщений арил, неонов'язково заміщений арилокси, неонов'язково заміщений гетероциклічну групу, неонов'язково заміщений гетероциклокси або неонов'язково заміщений аміно));

її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

(2) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (1) її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R¹ являє собою водень.

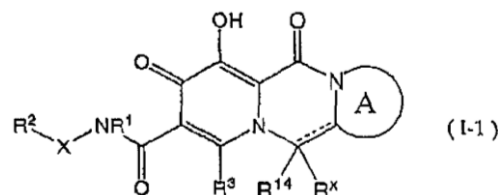
(3) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (1) її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де X являє собою нижчий алкілен, R² являє собою феніл або феніл, заміщений щонайменше атомом галогену.

(4) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (1) її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R³ являє собою водень, галоген, гідрокси, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси, нижчий алкенілокси або неонов'язково заміщений аміно.

(5) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (1) її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R³ являє собою водень.

(6) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (1) її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R¹ являє собою водень або нижчий алкіл; X являє собою нижчий алкілен; R² являє собою феніл або феніл заміщений щонайменше атомом галогену; R³ являє собою водень, галоген, гідрокси, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси, нижчий алкенілокси або неонов'язково заміщений аміно.

(7) Сполука формули:



(де

кільце A являє собою неонов'язково заміщений гетероцикл;

R¹⁴ та R^x незалежно являють собою водень, неонов'язково заміщений нижчий алкіл, неонов'язково заміщений циклоалкіл, неонов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл, неонов'язково заміщений нижчий алкеніл, неонов'язково заміщений нижчий алкокси, неонов'язково заміщений нижчий алкенілокси, неонов'язково заміщений арил, неонов'язково заміщений арил-нижчий алкіл, неонов'язково заміщений арилокси, неонов'язково заміщений гетероциклічну групу, неонов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл, неонов'язково заміщений гетероциклокси, неонов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти або нижчий алкіл, заміщений неонов'язково заміщеним

залишком фосфорної кислоти (нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ незалежно вибраний з такої ж групи, як R⁴), -N= та =N-), гідрокси, необов'язково заміщений аміно, необов'язково заміщений нижчий алкіл карбоніл, необов'язково заміщений циклоалкілкарбоніл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл карбоніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси карбоніл, необов'язково заміщений арилкарбоніл, необов'язково заміщений арил-нижчий алкіл карбоніл, необов'язково заміщений арилоксикарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклкарбоніл, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл карбоніл, необов'язково заміщений гетероциклокси карбоніл або необов'язково заміщений амінокарбоніл; пунктирна лінія представляє присутність або відсутність зв'язку, за умови, що якщо пунктирна лінія представляє присутність зв'язку, R^x відсутній;

R¹ являє собою водень або нижчий алкіл;

X являє собою одинарний зв'язок, група гетероатомів вибрана з O, S, SO, SO₂ та NH, або нижчого алкілену або нижчого алкенілену, кожен з яких може перериватися групою гетероатомів;

R² являє собою необов'язково заміщений арил;

R³ являє собою водень, галоген, гідрокси, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщений гетероциклоокси або необов'язково заміщений аміно);

її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

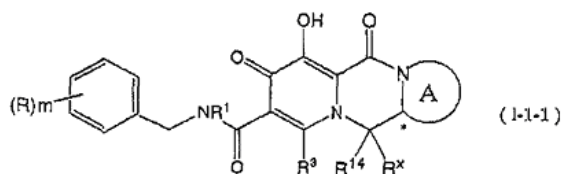
(8) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (7), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R¹ являє собою водень або нижчий алкіл; X являє собою нижчий алкілен; R² являє собою феніл або феніл заміщений щонайменше атомом галогену; R³ являє собою водень, галоген, гідрокси, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси, нижчий алкенілокси або необов'язково заміщений аміно.

(9) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (7), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де пунктирна лінія представляє відсутність зв'язку.

(10) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (7), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^x являє собою водень; R¹⁴ являє собою водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл.

(11) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (7), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце A являє собою необов'язково заміщений та необов'язково конденсований 5-7-членний гетероцикл що містить від 1 до 2 гетероатомів.

(12) Сполука формули:



(де

кільце A являє собою необов'язково заміщений та необов'язково конденсований 5-7-членний гетероцикл що містить від 1 до 2 гетероатомів;

стереохімія будь-якого асиметричного атома вуглецю, представлена *, показує R- або S-конфігурацію, або суміш цих компонентів; R¹⁴ та R^x незалежно являють собою водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арил-нижчий алкіл, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений гетероциклокси, необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти або нижчий алкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ незалежно вибраний з такої ж групи, як R⁴), -N= та =N-), гідрокси, необов'язково заміщений аміно, необов'язково заміщений нижчий алкіл карбоніл, необов'язково заміщений циклоалкілкарбоніл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл карбоніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси карбоніл, необов'язково заміщений арилкарбоніл, необов'язково заміщений арил-нижчий алкіл карбоніл, необов'язково заміщений арилоксикарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклкарбоніл, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл карбоніл, необов'язково заміщений гетероциклокси карбоніл або необов'язково заміщений амінокарбоніл,

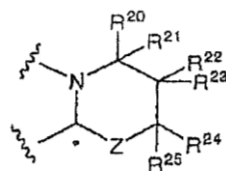
R³ являє собою водень, галоген, гідрокси, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщений гетероциклокси або необов'язково заміщений аміно, її фармацевтично прийнятна сіль, або

R¹ являє собою водень або нижчий алкіл;

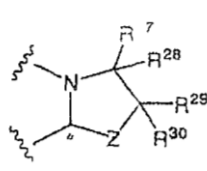
R незалежно вибраний з галогену та групи-замісника S1;

Група-замісник S1 (необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, або нижчий алкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (де нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з CO, O, S, SO, SO₂, NR^a (R^a являє собою водень або нижчий алкіл), -N= та =N-), нижчий алкокси-нижчий алкіл, аміно-нижчий алкіл необов'язково заміщений моно- або динижчим алкілом, галогенований нижчий алкіл, нижчий алкокси, карбамоїл, необов'язково заміщений моно- або динижчим алкілом, необов'язково заміщеним нижчим алкілсульфоніламіно, галогенований нижчий алкокси, гідрокси-нижчий алкіл);

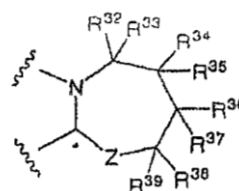
т являє собою ціле число від 0 до 3);



Z = O або NR²⁶
(A-1)



Z = O або NR³¹
(A-2)



Z = O або NR⁴⁰
(A-3)

(де

кожен із замісників від R²⁰ до R⁴⁰ незалежно являє собою групу, вибрану з групи S2, або будь-яких двох груп від R²⁰ до R⁴⁰, які зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю, взяті разом з атомом вуглецю, можуть утворювати необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл, або кожну з комбінацій (R²⁰ та R²²), (R²³ та R²⁴), (R²⁵ та R²⁶), (R²⁷ та R²⁹), (R³⁰ та R³¹), (R³² та R³⁴), (R³⁵ та R³⁶), (R³⁷ та R³⁸) та (R³⁹ та R⁴⁰), взяті разом із суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл.

Групи-замісники S2: водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арил-нижчий алкіл, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений гетероциклокси, гідрокси, необов'язково заміщений аміно, необов'язково заміщений нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений циклоалкілкарбоніл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений нижчий алкоксикарбоніл, необов'язково заміщений арилкарбоніл, необов'язково заміщений арил-нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений

її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

(13) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (12), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^x та R¹⁴ незалежно являють собою водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл.

(14) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (12), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^x та R¹⁴ являють собою атоми водню.

(15) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (12), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R³ являє собою водень.

(16) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (12), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де m дорівнює 0, або від 1 до 3 та щонайменше один з R являє собою галоген.

(17) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (7) або 12, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце A являє собою будь-яке з наступного:

арил-оксикарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклкарбоніл, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклоксикарбоніл, необов'язково заміщений амінокарбоніл, необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, або нижчий алкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з CO, O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ незалежно вибраний з такої ж групи, як R⁴), -N= та =N-);

стереохімія будь-якого асиметричного атома вуглецю, представлена *, показує R- або S-конфігурацію, або суміш цих компонентів).

(18) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кожен із замісників від R²⁰ до R⁴⁰ незалежно являє собою водень або заміщений нижчий алкіл, або будь-які дві групи від R²⁰ до R⁴⁰, які зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю, взяті разом з атомом вуглецю, можуть утворювати необов'язково заміщений 3-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 3-7-членний гетероцикл, або будь-яку з комбінацій (R²⁰ та R²²), (R²³ та R²⁴), (R²⁵ та R²⁶), (R²⁷ та R²⁹), (R³⁰ та R³¹), (R³² та R³⁴), (R³⁵ та R³⁶), (R³⁷ та R³⁸) і (R³⁹ та R⁴⁰), взяті разом з

суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

(19) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-1); один із замісників від R^{20} до R^{25} являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл та інші являють собою водень.

(20) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-1); один з (R^{20} та R^{22}), (R^{23} та R^{24}) та (R^{25} та R^{26}), взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

(21) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-1); $Z=NR^{26}$ та R^{25} та R^{26} , взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

(22) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-2); один із замісників від R^{27} до R^{30} являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл та інші являють собою водень.

(23) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-2); один з (R^{27} та R^{29}) та (R^{30} та R^{31}), взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

(24) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-2); $Z=NR^{31}$ та R^{30} та R^{31} , взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

(25) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-3); один із замісників від R^{32} до R^{39} являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл та інші являють собою водень.

(26) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-3); один з (R^{32} та R^{34}), (R^{35} та R^{36}), (R^{37} та R^{38}) та (R^{39} та R^{40}), взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

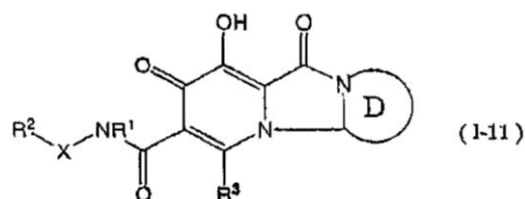
(27) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (17), її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де кільце А являє собою кільце, представлене (А-3); $Z=NR^{40}$ та R^{39} та R^{40} , взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

(28) Сполука у відповідності до вищенаведеного пункту (12), її фармацевтично прийнятна сіль

або сольват, де R^x являє собою водень; R^{14} являє собою водень або необов'язково заміщений нижчий; R являє собою водень; m дорівнює від 1 до 3 та щонайменше один з R^s являє собою галоген; кільце А являє собою кільце, описане в п. 17.

(29) Сполука у відповідності до п. 12, її фармацевтично прийнятна сіль або сольват, де R^x являє собою водень; R^{14} являє собою водень; R^3 являє собою водень; m дорівнює 0, або від 1 до 3 та щонайменше один з R являє собою галоген; кільце А являє собою кільце, описане в п. 17; кожен із замісників від R^{20} до R^{40} незалежно являє собою водень або заміщений нижчий алкіл, або будь-які дві групи із замісників від R^{20} до R^{40} , які зв'язані з одним і тим же атомом вуглецю, взяті разом з атомом вуглецю, можуть утворювати необов'язково заміщений 3-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 3-7-членний гетероцикл, або будь-яку з комбінацій (R^{20} та R^{22}), (R^{23} та R^{24}), (R^{25} та R^{26}), (R^{27} та R^{29}), (R^{30} та R^{31}), (R^{32} та R^{34}), (R^{35} та R^{36}), (R^{37} та R^{38}) та (R^{39} та R^{40}), взяті разом з суміжним атомом вуглецю, можуть утворювати необов'язково заміщений 5-7-членний карбоцикл або необов'язково заміщений 5-7-членний гетероцикл.

(30) Сполука формули:



(де
кільце D являє собою необов'язково заміщений гетероцикл;

R^1 являє собою водень або нижчий алкіл;

X являє собою одинарний зв'язок, група гетероатомів вибрана з O, S, SO, SO_2 та NH, або нижчого алкілену або нижчого алкенілену, кожен з яких може перериватися групою гетероатомів;

R^2 являє собою необов'язково заміщений арил;

R^3 являє собою водень, галоген, гідрокси, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщений гетероциклокси або необов'язково заміщений аміно); її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

(31) Сполука, вибрана з групи, що складається з наступного:

(3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(4aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-

1Н-піридо[1,2-а]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-8-гідрокси-7,9-діоксо-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]пірол[1,2-с]піримідин-10-карбоксамід;

(4aS,13aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1Н-піридо[1,2-а]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(4aS,13aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1Н-піридо[1,2-а]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3aS,13aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-8-гідрокси-7,9-діоксо-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]пірол[1,2-с]піримідин-10-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(1S)-1-метилпропіл]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-(4-фторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-(1,1-диметилетил)-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-3-(1,1-диметилетил)-N-[(4-фторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(гідроксиметил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(2S,3R)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(2-метилпропіл)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(5aR,14aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-

декагідропіридо[1,2-а]піридо[1',2':3,4]імідазо[1,2-д]піразин-9-карбоксамід;

(2S,3S)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(метилокси)метил]-5,7-діоксо-2-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразино-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-3-(циклогексилметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піридин-8-карбоксамід;

(5aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-5a,6a,7,11,13,14a-гексагідро-5Н-індено[1',2':4,5][1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-10-карбоксамід;

(2S,3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3-дифеніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(2S,3R,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3-дифеніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[2-(метилтіо)етил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[2-(метилсульфоніл)етил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1Н-індол-3-ілметил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід;

(4R,12aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4R,12aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-1-(циклопропілметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-(2-фуранілметил)-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-

октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(1,3-тіазол-2-ілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;

(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;

(3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-3-феніл-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;

(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-декагідро-6H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід;

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6a,7,7a,8,9,10,11,11a,13-декагідро-6H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід;

(5aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14a-декагідропіридо[1,2-а]піридо[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-9-карбоксамід;

(4aR,14aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-9-гідрокси-8,10-діоксо-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-декагідро-1H-піридо[1,2-с]піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід;

(4R,12aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(3-піридинілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-1-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-

октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-[2-(метилокси)етил]-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-5-(2-метилпропіл)-10,12-діоксо-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-декагідро-1H-циклопента[с]піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-етил-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-[2-(4-морфолініл)етил]-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;

(3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-декагідроциклопента[d]піридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазин-9-карбоксамід;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-метил-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-[2-(метилокси)етил]-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;

(4aS,6aS,14aS)-6-12-(ацетиламіно)етил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;

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

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

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

(4S,12aS)-1-циклобутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-

октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-(2-гідроксиетил)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-30-карбоксамід;

(4aS,6aS,14aS)-6-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;

(4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-6-[2-(1-піролідиніл)етил]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід;

(4aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-9-гідрокси-8,10-діоксо-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-декагідро-1H-піридо[1,2-с]піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-2-(метилокси)етил]-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,32a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-1-циклобутил-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-диметил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-диметил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

їх енантіомери; їх діастереомери; суміші їх енантіомерів; суміші їх діастереомерів; суміші їх енантіомерів та діастереомерів; а також їх фармацевтично прийнятні солі.

(32) Сполука, вибрана з групи, що складається з наступного:

(4aS,13aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-а]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразино-8-карбоксамід;

(4aS,13aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-а]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

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

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

(3S,11aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід;

(4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4S,12aS)-1-(циклопропілметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід;

(4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;

(4aR,6aR,14aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[3,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід;

(4S,9aR)-5-гідрокси-4-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифторбензиламід;

(4R,9aS)-5-гідрокси-4-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифторбензиламід;

(2R,9aS)-5-гідрокси-2-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід;

їх енантіомери; їх діастереомери; суміші їх енантіомерів; суміші їх діастереомерів; суміші їх енантіомерів та діастереомерів; а також їх фармацевтично прийнятні солі.

(33) Сполука за пп. 31 або 32, де фармацевтично прийнятна сіль являє собою натрієву сіль.

(34) Фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-33 її фармацевтично прийнятна сіль або сольват.

(35) Фармацевтична композиція у відповідності до вищенаведеного пункту (34), що являє собою анти-ВІЛ агент.

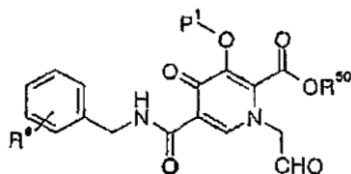
(36) Спосіб одержання сполуки формули (I-20a)

(Формула I-20a)

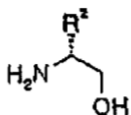
де R^e являє собою один або два атоми галогену;

R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил, або алкокси; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

який включає конденсування сполуки формули



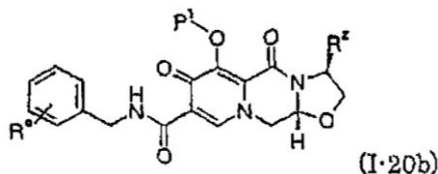
де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл; із сполукою формули



де R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил, або алкокси;

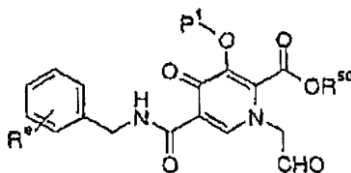
з утворенням сполуки формули (I-20a).

(37) Спосіб одержання сполуки формули (I-20b)

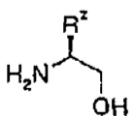


де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил або алкокси;

та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл; який включає конденсування сполуки формули



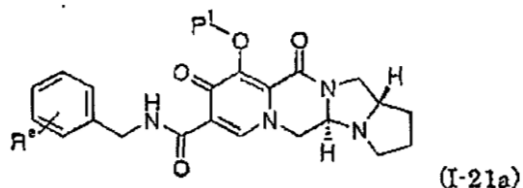
де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл; із сполукою формули



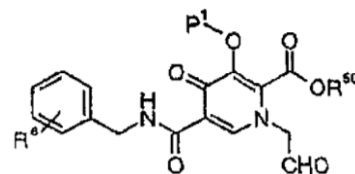
де R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{1-8} арил, або алкокси;

з утворенням сполуки формули (I-20b).

(38) Спосіб одержання сполуки формули (I-21a)

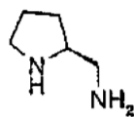


де R^e являє собою один або два атоми галогену; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл; який включає конденсування сполуки формули



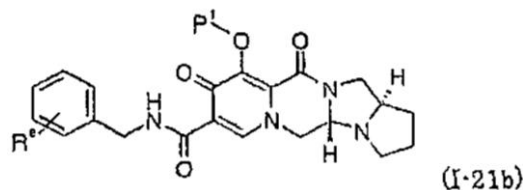
де R^e являє собою один або два атоми галогену;

R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл; із сполукою формули

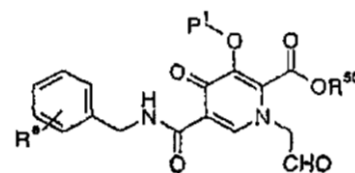


з утворенням сполуки формули (I-21a).

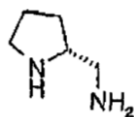
(39) Спосіб одержання сполуки формули (I-21b)



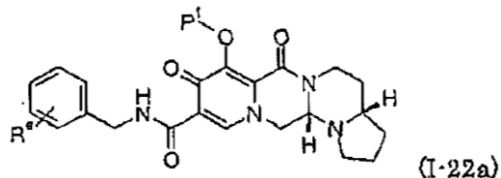
де R^e являє собою один або два атоми галогену; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл; який включає конденсування сполуки формули



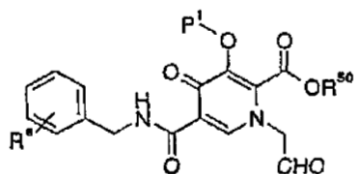
де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, із сполукою формули



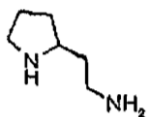
з утворенням сполуки формули (I-21b).
(40) Спосіб одержання сполуки формули (I-22a)



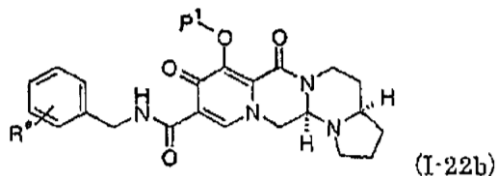
де R⁶ являє собою один або два атоми галогену; та P¹ являє собою C₆₋₁₄арилC₁₋₈алкіл; який включає конденсування сполуки формули:



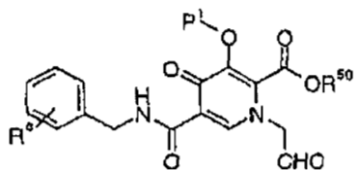
де R⁶ являє собою один або два атоми галогену; R⁵⁰ являє собою C₁₋₈алкіл; та P¹ являє собою C₆₋₁₄арилC₁₋₈алкіл; із сполукою формули



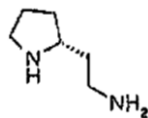
з утворенням сполуки формули (I-22a).
(41) Спосіб одержання сполуки формули (I-22b)



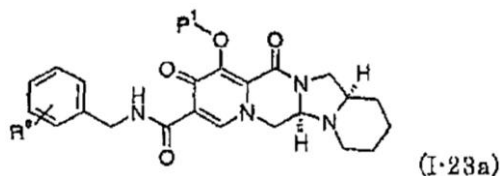
де R⁶ являє собою один або два атоми галогену; та P¹ являє собою C₆₋₁₄арилC₁₋₈алкіл; який включає конденсування сполуки формули



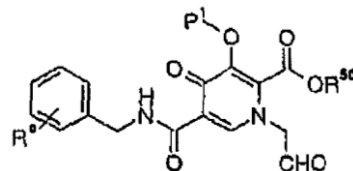
де R⁶ являє собою один або два атоми галогену; R⁵⁰ являє собою C₁₋₈алкіл; та P¹ являє собою C₆₋₁₄арилC₁₋₈алкіл; із сполукою формули



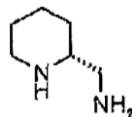
з утворенням сполуки формули (I-22b).
(42) Спосіб одержання сполуки формули (I-23a)



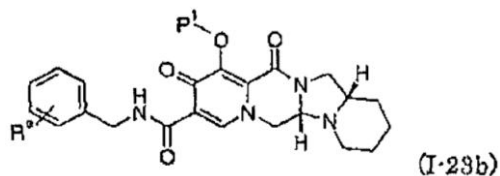
де R⁶ являє собою один або два атоми галогену; та P¹ являє собою C₆₋₁₄арилC₁₋₈алкіл, який включає конденсування сполуки формули



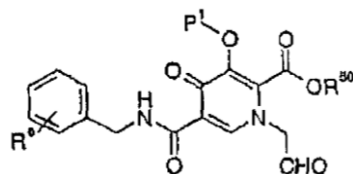
де R⁶ являє собою один або два атоми галогену; R⁵⁰ являє собою C₁₋₈алкіл; та P¹ являє собою C₆₋₁₄арилC₁₋₈алкіл, із сполукою формули



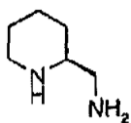
з утворенням сполуки формули (I-23a).
(43) Спосіб одержання сполуки формули (I-23b)



де R⁶ являє собою один або два атоми галогену; та P¹ являє собою C₆₋₁₄арилC₁₋₈алкіл; який включає конденсування сполуки формули

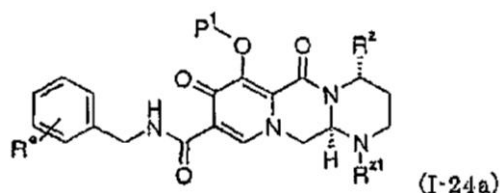


де R⁶ являє собою один або два атоми галогену; R⁵⁰ являє собою C₁₋₈алкіл; із сполукою формули



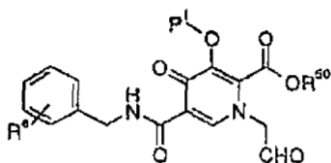
з утворенням сполуки формули (I-23b).

(44) Спосіб одержання сполуки формули (I-24a)

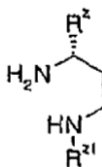


де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно може бути необов'язково заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;

та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл; який включає конденсування сполуки формули



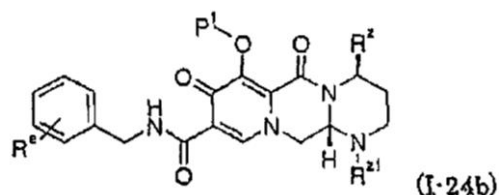
де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл; із сполукою формули



де R^z являє собою C_{1-8} алкіл; R^z являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;

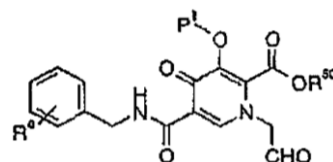
з утворенням сполуки формули (I-24a).

(45) Спосіб одержання сполуки формули (I-24b)



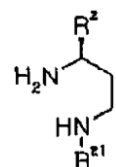
де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

який включає конденсування сполуки формули



де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

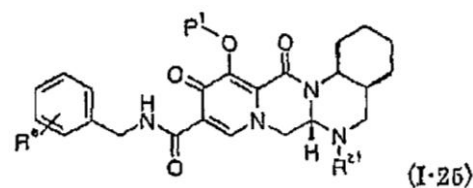
із сполукою формули



де R^z являє собою C_{1-8} алкіл; R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом,

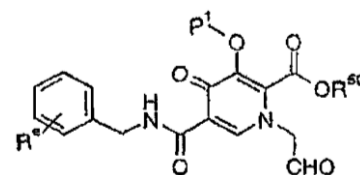
з утворенням сполуки формули (I-24b).

(46) Спосіб одержання рацемічної сполуки формули (I-25)



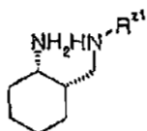
де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом, та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

який включає конденсування сполуки формули



де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

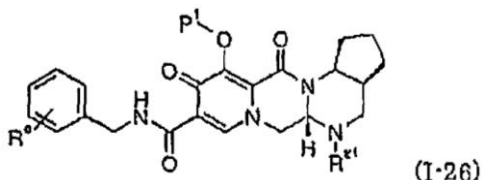
з рацемічною сполукою формули



де R^{21} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом, або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;

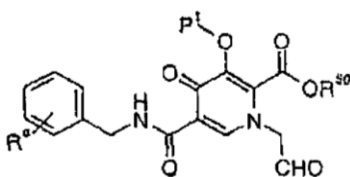
з утворенням рацемічної сполуки формули (I-25).

(47) Спосіб одержання рацемічної сполуки формули (I-26)



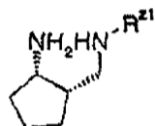
де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{21} являє собою водень, C_{1-8} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

який включає конденсування сполуки формули



де R^e являє собою один або два атоми галогену; R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;

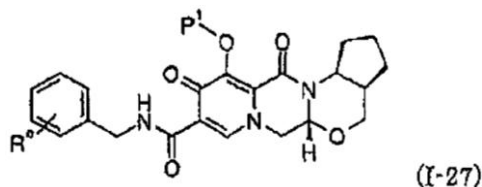
з рацемічною сполукою формули



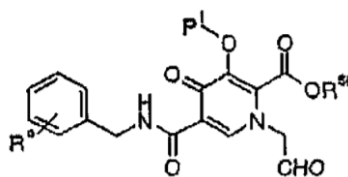
е R^{21} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом, або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;

з утворенням рацемічної сполуки формули (I-26).

(48) Спосіб одержання рацемічної сполуки формули (I-27)

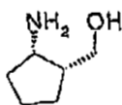


де R^e являє собою галоген; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл; який включає конденсування сполуки формули



де R^c являє собою один або два атоми галогену; R^{50} являє собою C_{1-8} алкіл; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл,

з рацемічною сполукою формули



з утворенням рацемічної сполуки формули (I-27).

(49) Сполука формули (I-20a) у відповідності до вищенаведеного пункту (36), формули (I-20b) у відповідності до вищенаведеного пункту (37), формули (I-21a) у відповідності до вищенаведеного пункту (38), формули (I-21b) у відповідності до вищенаведеного пункту (39), формули (I-22a) у відповідності до вищенаведеного пункту (40), формули (I-22b) у відповідності до вищенаведеного пункту (41), формули (I-23a) у відповідності до вищенаведеного пункту (42), формули (I-23b) у відповідності до вищенаведеного пункту (43), формули (I-24a) у відповідності до вищенаведеного пункту (44), формули (I-24b) у відповідності до вищенаведеного пункту (45), формули (I-25) у відповідності до вищенаведеного пункту (46), формули (I-26) у відповідності до вищенаведеного пункту (47), або формули (I-27) у відповідності до вищенаведеного пункту (48), або її фармацевтично прийнятна сіль.

(50) Сполука формули (I-20a) у відповідності до вищенаведеного пункту (36), формули (I-20b) у відповідності до вищенаведеного пункту (37), формули (I-21a) у відповідності до вищенаведеного пункту (38), формули (I-21b) у відповідності до вищенаведеного пункту (39), формули (I-22a) у відповідності до вищенаведеного пункту (40), формули (I-22b) у відповідності до вищенаведеного пункту (41), формули (I-23a) у відповідності до вищенаведеного пункту (42), формули (I-23b) у від-

повідності до вищенаведеного пункту (43), формули (I-24a) у відповідності до вищенаведеного пункту (44), формули (I-24b) у відповідності до вищенаведеного пункту (45), формули (I-25) у відповідності до вищенаведеного пункту (46), формули (I-26) у відповідності до вищенаведеного пункту (47), або формули (I-27) у відповідності до вищенаведеного пункту (48), або її фармацевтично прийнятна сіль), де кожен з R^1 являє собою водень.

Даний винахід додатково забезпечує фармацевтичну композицію що містить будь-яку з показаних вище сполук, її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, особливо анти-ВІЛ засіб.

Ефект винаходу

Сполуки за даним винаходом володіють інгібуючою інтегразою активністю та/або інгібуючою ріст клітин активністю, спрямованою проти вірусу, особливо ВІЛ. Відповідно, вони є корисними для профілактики або лікування різноманітних захворювань, опосередкованих інтегразою або захворювань, пов'язаних з вірусною інфекцією (наприклад, СНІДу). Даний винахід додатково пропонує спосіб одержання діастереомеру, суміші діастереомерів або рацемату.

Переважні варіанти винаходу

Терміни, які використовуються в даному описі, пояснюються нижче. Кожний термін, окремо або в сполученні з іншим терміном, має наступні значення.

"Нижчий алкілен" означає C1-C6 алкілен з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, такий як метилен, етилен, триметилен, н-пропілен, тетраметилен, етилетилен, пентаметилен або гексаметилен, переважно, C1-C4 алкілен з нерозгалуженим ланцюгом, такий як метилен, етилен, триметилен та тетраметилен, більш переважно метилен або етилен.

"Нижчий алкенілен" означає C2-C6 алкенілен з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що складається з вказаного вище "нижчого алкілену", який містить один або більше подвійних зв'язків, наприклад, вінілен, пропілен або бутенілен, переважно C2-C3 алкенілен з нерозгалуженим ланцюгом, такий як вінілен або пропілен.

"Нижчий алкіл" означає C1-C10 алкіл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, такий як метил, етил, н-пропіл, ізо-пропіл, трет-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, н-пентил та н-гексил та, переважно, являє собою C1-C3 алкіл, більш переважно, являє собою метил, етил або н-пропіл, н-пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, н-гексил, ізогексил, н-гептил, н-октил, н-ноніл та н-децил, переважно C1-C6 нижчий алкіл, більш переважно, C1-C4 нижчий алкіл, такий як метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, н-гексил та ізогексил.

Якщо нижчий алкіл переривається "-N=" або "=N-", нижчий алкіл може містити подвійний зв'язок з утворенням $-CH_2-N=CH_2$, $-CH=N-CH_3$, тощо.

"Алкеніл" означає C2-C8 алкеніл з нерозгалуженим або розгалуженим ланцюгом, що складається з вказаного вище "алкілу", який містить один або більше подвійних зв'язків, наприклад, вініл, 1-

пропеніл, 2-пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, 1,3-бутадіоніл та 3-метил-2-бутеніл, переважно C2-C6 алкеніл та, більш переважно, C2-C4 алкеніл.

"Нижчий алкенілокси" означає окси, приєднаний до вказаного вище нижчого алкенілу, такого як вінілокси, 1-пропенілокси, 2-пропенілокси, 1-бутенілокси, 2-бутенілокси, 3-бутенілокси, 1,3-бутадіонілокси та 3-метил-2-бутенілокси.

"Циклоалкіл" означає C3-C8 циклічний насичений вуглеводень, такий як циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, циклопентил та циклооктил, переважно C3-C6 циклоалкіл,

"Циклоалкіл-нижчий алкіл" означає нижчий алкіл заміщений вказаним вище циклоалкілом, такий як циклопропілметил, циклопропілетил, циклобутілметил, циклопентилметил, циклогексилметил і циклогексилетил та, переважно, C3-C6 циклоалкіл-нижчий алкіл.

"Арил" означає моноциклічний ароматичний вуглеводень (наприклад, феніл) та поліциклічний вуглеводень (наприклад, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрин, 2-антрин, 9-антрин, 1-фенантрин, 2-фенантрин, 3-фенантрин, 4-фенантрин, 9-фенантрин), переважно, феніл або нафтил (наприклад, 1-нафтил, 2-нафтил).

"Аралкіл" або "арил-нижчий алкіл" означає вказаний вище нижчий алкіл, заміщений від 1 до 3 вказаних вище арильних замісників, такий як бензил, дифенілметил, трифенілметил, фенетил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, переважно, бензил.

"Арилокси" означає окси, приєднаний до вказаного вище арилу, такий як 1-нафтилокси, 2-нафтилокси, 1-антрин окси, 2-антрилокси, 9-антрилокси, 1-фенантрилокси, 2-фенантрилокси, 3-фенантрилокси, 4-фенантрилокси та 9-фенантрилокси, переважно фенілокси або нафтилокси (наприклад, 1-нафтилокси, 2-нафтилокси).

"Гетероциклічна група" означає "гетерокільце" або "гетероарил".

"Гетерокільце" означає неароматичне кільце, яке містить щонайменше один з атомів N, O та/або S в кільці та може бути приєднане за будь-яким положенням, яке допускає заміщення, переважно 5-7-членне кільце, такий як 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл, 1-піролідініл, 2-піролідініл, 3-піролідініл, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 1-імідазолідініл, 2-імідазолідініл, 4-імідазолідініл, 1-піразолініл, 3-піразолініл, 4-піразолініл, 1-піразолідініл, 3-піразолідініл, 4-піразолідініл, піперидин, 2-піперидил, 3-піперидил, 4-піперидил, 1-піперадиніл, 2-піперадиніл, 2-морфолініл, 3-морфолініл, морфолін і тетрагідропіраніл. Неароматичне кільце являє собою насичене або ненасичене кільце.

"Гетероарил" означає моноциклічне ароматичне кільце гетеро-типу або конденсоване ароматичне кільце гетеро-типу.

"Моноциклічне ароматичне кільце гетеро-типу" означає 5-8-членне ароматичне кільце, яке містить від 1 до 4 атомів O, S, P та/або N та може бути приєднане за будь-яким положенням, яке допускає заміщення.

"Конденсоване ароматичне кільце гетеротипу" означає групу, де ароматичне кільце, що містить від 1 до 4 атомів O, S, P та/або N, конденсоване з 1-4 5-8-членним(и) ароматичним(и) кільцем(ями) або іншими 5-8-членним(и) ароматичним(и) кільцем(ями).

Приклади "гетероарилу" включають фурил (наприклад, 2-фурил, 3-фурил), тієніл (наприклад, 2-тієніл, 3-тієніл), піроліл (наприклад, 1-піроліл, 2-піроліл, 3-піроліл), імідазоліл (наприклад, 1-імідазоліл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл), піразоліл (наприклад, 1-піразоліл, 3-піразоліл, 4-піразоліл), триазоліл (наприклад, 1,2,4-триазол-1-іл, 1,2,4-триазол-3-іл, 1,2,4-триазол-4-іл), тетразоліл (наприклад, 1-тетразоліл, 2-тетразоліл, 5-тетразоліл), оксазоліл (наприклад, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 5-оксазоліл), ізоксазоліл (наприклад, 3-ізоксазоліл, 4-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл), тіазоліл (наприклад, 2-тіазоліл, 4-тіазоліл, 5-тіазоліл), тіадіазоліл, ізотіазоліл (наприклад, 3-ізотіазоліл, 4-ізотіазоліл, 5-ізотіазоліл), піридин (наприклад, 2-піридил, 3-піридил, 4-піридил), піридазиніл (наприклад, 3-піридазиніл, 4-піридазиніл), піримідиніл (наприклад, 2-піримідиніл, 4-піримідиніл, 5-піримідиніл), фуразаніл (наприклад, 3-фуразаніл), піразиніл (наприклад, 2-піразиніл), оксадіазоліл (наприклад, 1,3,4-оксадіазол-2-іл), бензофурил (наприклад, 2-бензо[b]фурил, 3-бензо[b]фурил, 4-бензо[b]фурил, 5-бензо[b]фурил, 6-бензо[b]фурил, 7-бензо[b]фурил), бензотієніл (наприклад, 2-бензо[b]тієніл, 3-бензо[b]тієніл, 4-бензо[b]тієніл, 5-бензо[b]тієніл, 6-бензо[b]тієніл, 7-бензо[b]тієніл), бензімідазоліл (наприклад, 1-бензімідазоліл, 2-бензімідазоліл, 4-бензімідазоліл, 5-бензімідазоліл), дибензофурил, бензоксазоліл, хіноксалініл (наприклад, 2-хіноксалініл, 5-хіноксалініл, 6-хіноксалініл), цинолініл (наприклад, 3-цинолініл, 4-цинолініл, 5-цинолініл, 6-цинолініл, 7-цинолініл, 8-цинолініл), хіназолініл (наприклад, 2-хіназолініл, 4-хіназолініл, 5-хіназолініл, 6-хіназолініл, 7-хіназолініл, 8-хіназолініл), хіноліл (наприклад, 2-хіноліл, 3-хіноліл, 4-хіноліл, 5-хіноліл, 6-хіноліл, 7-хіноліл, 8-хіноліл), фталазиніл (наприклад, 1-фталазиніл, 5-фталазиніл, 6-фталазиніл), ізохіноліл (наприклад, 1-ізохіноліл, 3-ізохіноліл, 4-ізохіноліл, 5-ізохіноліл, 6-ізохіноліл, 7-ізохіноліл, 8-ізохіноліл), пуриніл, птеридиніл (наприклад, 2-птеридиніл, 4-птеридиніл, 6-птеридиніл, 7-птеридиніл), карбазоліл, фенантридиніл, акридиніл (наприклад, 1-акридиніл, 2-акридиніл, 3-акридиніл, 4-акридиніл, 9-акридиніл), індоліл (наприклад, 1-індоліл, 2-індоліл, 3-індоліл, 4-індоліл, 5-індоліл, 6-індоліл, 7-індоліл), ізоіндоліл, феназиніл (наприклад, 1-феназиніл, 2-феназиніл) або фенотіазиніл (наприклад, 1-фенотіазиніл, 2-фенотіазиніл, 3-фенотіазиніл, 4-фенотіазиніл).

"Гетероцикл" означає цикл, що може утворювати вказану вище гетероциклічну групу.

"Гетероциклічна група-нижчий алкіл" або "гетероцикл-нижчий алкіл" означає нижчий алкіл, заміщений вказаною вище гетероциклічною групою.

"Гетероциклічна група-окси" або "гетероцикл-окси" означає окси, приєднаний до вказаної вище гетероциклічної групи.

"Гетероциклічна група-карбоніл" або "гетероциклкарбоніл" означає карбоніл, приєднаний до вказаної вище гетероциклічної групи.

"Нижчий алкокси" або "алкокси" означає окси, приєднаний до вказаного вище нижчого алкілу, такого як метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, трет-бутокси.

Кожен з термінів "нижчий алкілкарбоніл", "циклоалкілкарбоніл", "циклоалкіл-нижчий алкілкарбоніл", "нижчий алкоксикарбоніл", "арилкарбоніл", "арил-нижчий алкілкарбоніл", "арилоксикарбоніл", "гетероциклкарбоніл", "гетероцикл-нижчий алкілкарбоніл" та "гетероцикл-оксикарбоніл" позначає карбоніл, приєднаний до вказаного вище "нижчого алкілу", "циклоалкілу", "циклоалкілу-нижчого алкілу", "нижчого алкокси", "арилу", "арилу-нижчого алкілу", "арилокси", "гетероциклу", "гетероциклу-нижчого алкілу" та "гетероциклокси", відповідно.

Якщо замісник(и) присутні на "необов'язково заміщеному нижчому алкілі", "необов'язково заміщеному циклоалкілі", "необов'язково заміщеному циклоалкілі-нижчому алкілі", "необов'язково заміщеному нижчому алкенілі", "необов'язково заміщеному нижчому алкокси", "необов'язково заміщеному арилі", "необов'язково заміщеному арилі-нижчому алкілі", "необов'язково заміщеному арилокси", "необов'язково заміщеному арилокси-нижчому алкілі", "необов'язково заміщеному гетероциклі", "необов'язково заміщеній гетероциклічній групі", "необов'язково заміщеному гетероциклі-нижчому алкілі", "необов'язково заміщеному гетероциклокси", "необов'язково заміщеному нижчому алкенілокси", "необов'язково заміщеному нижчому алкілкарбонілі", "необов'язково заміщеному циклоалкілкарбонілі", "необов'язково заміщеному циклоалкілі-нижчому алкілкарбонілі", "необов'язково заміщеному нижчому алкоксикарбонілі", "необов'язково заміщеному арилкарбонілі", "необов'язково заміщеному арилі-нижчому алкілкарбонілі", "необов'язково заміщеному арилоксикарбонілі", "необов'язково заміщеному гетероциклкарбонілі", "необов'язково заміщеному гетероциклі-нижчому алкілкарбонілі", "необов'язково заміщеному гетероциклооксикарбонілі", "необов'язково заміщеному нижчому алкілені", "необов'язково заміщеному нижчому алкенілені", "необов'язково заміщеному залишку фосфорної кислоти", "необов'язково заміщеному карбоциклі" або "необов'язково заміщеному гетероциклі", кожен може бути заміщений однаковими або різними 1-4 групами, вибраними із групи-замісника В в будь-якому положенні.

Приклади групи-замісника В включають гідрокси, карбокси, галоген (F, Cl, Br, I), галоген-нижчий алкіл (наприклад, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CCl₃), галоген-нижчий алкокси (наприклад, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CCl₃), нижчий алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил), нижчий алкеніл (наприклад, вініл), нижчий алкініл (наприклад, етініл), циклоалкіл (наприклад, циклопропіл), циклоалкеніл (наприклад, циклопропеніл), нижчий алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, бутокси), нижчий алкенілокси (наприклад, вінілокси, алілокси), ниж-

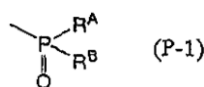
чий алкоксикарбоніл (наприклад, метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл), нітро, нітрозо, необов'язково заміщений аміно (наприклад, алкіламіно (наприклад, метиламіно, етиламіно, диметиламіно), ациламіно (наприклад, ацетиламіно, бензоіламіно), аралкіламіно (наприклад, бензиламіно, тритіламіно), гідроксиаміно, азидо, арил (наприклад, феніл), аралкіл (наприклад, бензил), ціано, ізоціано, ізоціанат, тіоціанат, ізотіоціанат, меркапто, алкілтіо (наприклад, метилтіо), алкілсульфоніл (наприклад, метансульфоніл, етансульфоніл), необов'язково заміщений алкілсульфоніламіно (наприклад, метансульфоніламіно, етансульфоніламіно, N-метилсульфоніл-N'-метиламіно), необов'язково заміщений карбамоїл (наприклад, алкілкарбамоїл (наприклад, метилкарбамоїл, етилкарбамоїл, диметилкарбамоїл)), сульфамойл, ацил (наприклад, форміл, ацетил), формілокси, галоформіл, оксаль, тіоформіл, тіокарбокиси, дитіокарбокиси, тіокарбамоїл, сульфінно, сульфо, сульфоаміно, гіdraзино, азидо, уреїдо, амізино, гуанідино, фталімідо, оксо, залишок фосфорної кислоти, нижчий алкіл, що заміщений залишком фосфорної кислоти та може перериватися групою гетероатомів, арил заміщений залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений залишком фосфорної кислоти, гідроксил-нижчий алкіл, переважно гідрокси, карбокиси, галоген (F, Cl, Br, I), галоген-нижчий алкіл (наприклад, CF₃, CH₂CF₃, CH₂CCl₃), галоген-нижчий алкокси (наприклад, OCF₃, OCH₂CF₃, OCH₂CCl₃), нижчий алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл, трет-бутил), нижчий алкокси (наприклад, метокси, етокси, пропокси, бутокси), необов'язково заміщений аміно (наприклад, алкіламіно, зокрема, метиламіно, етиламіно, диметиламіно), оксо, або залишок фосфорної кислоти.

Приклади замісника "необов'язково заміщеного аміно" або "необов'язково заміщеного карбамоїлу" включають моно- або динижчий алкіл, нижчий алкілкарбоніл, нижчий алкілсульфоніл, необов'язково заміщений нижчий алкіл (наприклад, метил, етил, ізопропіл, бензил, карбамоїлалкіл [зокрема, карбамоїлметил], моно- або динижчий алкілкарбамоїл нижчий алкіл [зокрема, диметилкарбамоїлетил], гідроксил-нижчий алкіл, гетероцикл-нижчий алкіл [зокрема, морфоліноетил, тетрагідропіранілетил], алкоксикарбоніл-нижчий алкіл [зокрема, етоксикарбонілметил, етоксикарбонілетил], моно- або динижчий алкіламіно-нижчий алкіл [зокрема, диметиламіноетил], нижчий алкокси-нижчий алкіл, [зокрема, метоксиетил, етоксиметил, етоксиетил, ізопропоксиетил], ацил [зокрема, форміл, необов'язково заміщений нижчий алкілкарбоніл, зокрема, ацетил, пропіоніл, бутиліл, ізобутиліл, валерил, ізовалерил, півароїл, гексаноїл, октаноїл, метоксиетилкарбоніл, 2,2,2-трифторетилкарбоніл, етоксикарбонілметил карбоніл], нижчий алкокси-нижчий алкілкарбоніл [зокрема, метоксиетилкарбоніл], нижчий алкілкарбамоїл-нижчий алкілкарбоніл [зокрема, метилкарбамоїлетилкарбоніл, алкоксикарбонілацетил], необов'язково заміщений арилкарбоніл [зокрема, бензоїл, толуїл], необов'язково заміщений аралкіл [зокрема, бензил, 4-фторбензил], гідрокси, необов'язково заміщений

нижчий алкілсульфоніл [зокрема, метансульфоніл, етансульфоніл, ізопропілсульфоніл, 2,2,2-трифторетансульфоніл, бензилсульфоніл, метоксиетилсульфоніл], нижчий алкіл, або арил сульфоніл необов'язково заміщений галоген [зокрема, бензолсульфоніл, толуолсульфоніл, 4-фторбензолсульфоніл, фторбензолсульфоніл], циклоалкіл [зокрема, циклопропіл], арил, необов'язково заміщений нижчим алкілом (наприклад, феніл, тритіл], нижчий алкіламіносульфоніл [зокрема, метиламіносульфоніл, диметиламіносульфоніл], нижчий алкіламінокарбоніл [зокрема, диметиламінокарбоніл], нижчий алкоксикарбоніл [зокрема, етоксикарбоніл], циклоалкілкарбоніл [зокрема, циклопропілкарбоніл, циклогексилкарбоніл], необов'язково заміщений сульфамойл [зокрема, сульфамойл, метилсульфамойл, диметилсульфамойл], нижчий алкілкарбоніламіно [зокрема, метилкарбоніламіно], гетероцикл [зокрема, морфоліно, тетрагідропіраніл], необов'язково заміщений аміно [зокрема, моно- або діалкіламіно {наприклад, диметиламіно}, форміламіно).

Стосовно аміну "необов'язково заміщеного аміно", "необов'язково заміщеного карбамоїлу" або "необов'язково заміщеного карбамоїлкарбонілу", два замісники на аміногрупі разом з суміжним атомом N можуть утворювати N-вмісний гетероцикл, що необов'язково містить S та/або O в кільці (переважно 5-7-членне кільце або насичене кільце) та необов'язково заміщене оксо або гідрокси. Необов'язковий атом S в кільці може бути заміщений оксо. N-Вмісний гетероцикл переважно являє собою 5- або 6-членне кільце, таке як піперидиніл, піперидино, морфоліно, піролідіно, 2-оксопіперидино, 2-оксопіролідіно, 4-гідроксиморфоліно.

"Залишок фосфорної кислоти" означає групу, показану формулою -PO(OH)₂. "Необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти" означає залишок фосфорної кислоти, де частина OH та/або водень групи OH необов'язково заміщені залишком фосфорної кислоти, переважно формули:

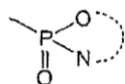


(де кожен з R^A та R^B незалежно являє собою OR^C або NR^DR^E (кожен з де R^C, R^D та R^E незалежно являє собою водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений гетероциклічну групу, або R^D та R^E, взяті разом з суміжним атомом N можуть утворювати необов'язково заміщений гетероцикл (переважно 5-6-членне кільце)), або R^A та R^B, взяті разом з суміжним атомом P, можуть утворювати необов'язково заміщений гетероцикл (переважно 5- або 6-членне кільце)).

Переважаю, R^A та R^B обидва являють собою OR^C, або один них являє собою OR^C та інший являє собою NR^DR^E.

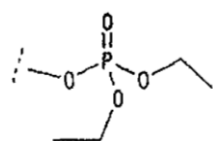
Кожен з R^C , R^D та R^E переважно незалежно являє собою нижчий алкіл (наприклад, метил, етил).

Необов'язково заміщений гетероцикл, утворений R^A та R^B , взятими разом з суміжним атомом P, може мати наступну структуру

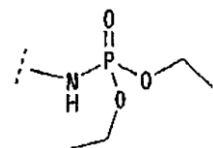


(де пунктирна лінія означає частину кільця).

Гідрокси, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, переважно являє собою гідрокси, заміщений залишком фосфорної кислоти, що заміщений динижчими алкілами та, більш переважно, групою формули:



Аміно, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, переважно являє собою аміно, заміщений залишком фосфорної кислоти, що заміщений динижчими алкілами та, більш переважно, групами формули:



(Більш переважні варіанти)

R^1 являє собою водень або нижчий алкіл, переважно водень.

X являє собою одинарний зв'язок, групу гетероатомів, вибрану з O, S, SO, SO_2 та NH (далі також має назву "M"), або кожен з нижчого алкілену або нижчого алкенілену може перериватися гетероатомом. Термін "переривається" означає наступні випадки:

- 1) Група гетероатомів присутня між атомами вуглецю, які складають алкілен або алкенілен.
- 2) Група гетероатомів приєднана до атому N карбамойльної групи, суміжної з X.
- 3) Група гетероатомів приєднана до R^2 , суміжного з X.

Група гетероатомів (M) може бути однаковою або іншою, та один або більше атомів.

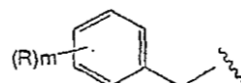
Приклади вказаного нижчого алкілену, що переривається групою гетероатомів, включають $-M-CH_2-$, $-CH_2-M-CH_2-$, $-CH_2-M-$ та $-CH_2-M-M-CH_2-$.

X переважно являє собою спейсер, що містить від 1 до 3 з'єднаних атомів, X більш переважно являє собою нижчий алкілен або нижчий алкенілен, кожен з яких може перериватися групою гетероатомів або O. X найбільш переважно являє собою C1-C3 алкілен, C2-C3 алкенілен або O. Особливо переважним є метилен або O.

R^2 являє собою необов'язково заміщений арил, переважно феніл. Замісник на арилі може

бути таким же або іншим, від 1 до 3, переважно від 1 до 2 замісників, в тому числі, переважно, галоген, гідрокси, аміно, нижчий алкіламіно, ціано, карбокси, форміл, оксо, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, карбамоїл та нижчий алкілкарбамоїл та група-замісник S1 є необов'язково заміщеною залишком фосфорної кислоти, арилом, заміщеним необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкілом, заміщеним необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідроксиллом, заміщеним необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщеним необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, нижчим алкілом, заміщеним необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти фосфорної кислоти (вказаний нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з O, S, SO, SO_2 , NR^a (R^a незалежно вибраний з такої ж групи-замісника для R^4), $-N=$ та $=N-$), нижчий алкокси-нижчий алкіл, аміно-нижчий алкіл, необов'язково заміщений моно- або динижчим алкілом, галогенований нижчий алкіл, нижчий алкокси, карбамоїл, необов'язково заміщений моно- або динижчим алкілом, необов'язково заміщений нижчий алкілсульфоніламіно, галогенований нижчий алкокси, гідроксил-нижчий алкіл), більш переважно, галоген, гідрокси, аміно, ціано, нижчий алкіл, нижчий алкокси або група-замісник S1 та, найбільш переважно, галоген (наприклад, F) та/або група, вибрана з групи-замісника S1. Замісник на арилі переважно розташований в положенні 4. R^2 , більш переважно, являє собою феніл або феніл, заміщений щонайменше атомом галогену, та, найбільш переважно, 4-галогенфеніл (наприклад, 4-F-феніл). В іншому варіанті R^2 , переважно, являє собою феніл, необов'язково заміщений від 1 до 3 замісників R, згаданих нижче.

У всіх сполуках за даним винаходом структура "-X- R^2 " переважно є такою, як показано формулою нижче:



кожен з R незалежно являє собою групу, вибрану з галогену та групи-замісника S1.

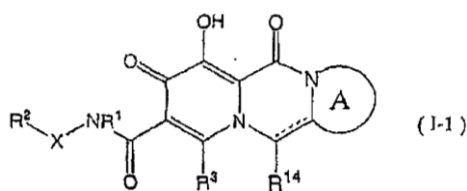
Група-замісник S1 являє собою необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідроксил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, нижчий алкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (вказаний нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з CO, O, S, SO, SO_2 , NR^5 (R^5 являє собою водень або нижчий алкіл), $-N=$ та $=N-$), нижчий алкокси-нижчий алкіл, необов'язково заміщений аміно-нижчий алкіл (замісник: моно- або динижчий алкіл, нижчий алкілкарбоніл, або нижчий алкілсульфоніл), галогенований нижчий

алкіл, нижчий алкокси, необов'язково заміщений карбамоїлом (замісник: моно- або динижчий алкіл, нижчий алкілкарбоніл, або нижчий алкілсульфоніл), необов'язково заміщений нижчий алкілсульфоніламіно, галогенований нижчий алкокси та гідроксил- нижчий алкіл.

m дорівнює цілому числу від 0 до 3, переважно 0 або від 1 до 2. Якщо m дорівнює 1, R переважно являє собою галоген. Якщо m дорівнює 2, R більш переважно являє собою таку ж або іншу групу, вибрану з галогену, нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчого алкокси-нижчого алкілу, галогенованого нижчого алкілу, галогенованого нижчого алкокси, нижчого алкілсульфоніламіно, карбамоїлу та нижчого алкілкарбамоїлу. Більш переважно, R являє собою два атоми галогену, або атом галогену та іншу групу. R переважно розташований в положенні 4 та, необов'язково, в іншому положенні бензольного кільця. R^3 може являти собою один з численних замісників, що не здійснюють негативного впливу на фармакологічну активність, в тому числі водень, галоген, гідрокси, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероциклічної групи, необов'язково заміщений гетероциклокси та необов'язково заміщений аміно.

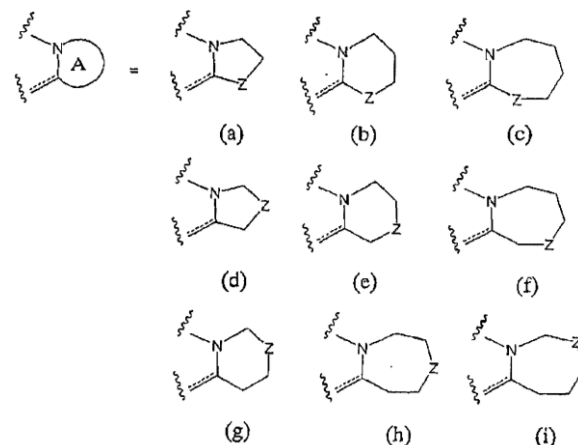
Приклади замісника у випадку "необов'язково заміщеного" включають галоген, гідрокси, аміно, нижчий алкіламіно, ціано, карбокси, форміл, оксо, нижчий алкіл, нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, карбамоїл, нижчий алкілкарбамоїл, арил, гетероциклічну групу, нижчий алкілкарбоніл, нижчий алкілкарбонілокси, нижчий алкоксикарбоніл, галогенований нижчий алкіл, галогенований нижчий алкокси та, переважно, галоген, гідрокси, аміно, нижчий алкіламіно, нижчий алкіл та нижчий алкокси. Більш переважно, R^3 являє собою водень, галоген, гідрокси, нижчий алкіл, нижчий алкеніл, нижчий алкокси, нижчий алкенілокси або необов'язково заміщений аміно та, найбільш переважно, водень або нижчий алкіл (наприклад, метил), особливо водень.

Z^3 показує C, CH, необов'язково заміщений нижчий алкілен, нижчий алкенілен, тощо, та Z^2 та $R^4 Z^1$, взяті разом, утворюють кільце, таким чином, сполука (I) показує трициклічну сполуку (I-1) або (I-11), показану нижче, або її похідне, тетрациклічну сполуку.



Кільце A являє собою необов'язково заміщений гетероцикл, що містить щонайменше один

атом N. Гетероцикл являє собою 5-7-членне кільце, що містить, переважно, від 1 до 3, більш переважно, від 2 до 3 атомів O, S та/або N. Гетероцикл, переважно, вибраний з вказаного вище гетероциклу. Дуга необов'язково містить від 1 до 2 гетероатомів в будь-якому можливому положенні. Один з переважних варіантів кільця A являє собою необов'язково заміщене кільце, показане нижче.



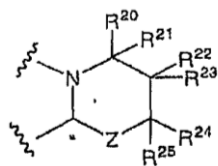
(Z являє собою CH_2 , O, S, SO, SO_2 або NR^{19}). Кільце A, переважно, являє собою кільце (a), (b) або (c).

Z переважно являє собою O або NR^{19} .

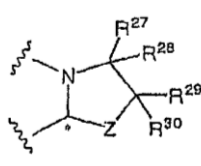
Якщо Z являє собою NR^{19} , приклади R^{19} включають 1) водень, 2) необов'язково заміщений нижчий алкіл (замісник являє собою, наприклад, аміно, необов'язково заміщений моно- або динижчим алкілом, циклоалкіл, гідрокси; необов'язково заміщений гетероциклічної групи (переважно 5-7-членне кільце, наприклад, фурил, тіоніл, тіазоліл, піридил, морфоліно, імідазол; приклади замісника включають нижчий алкіл, галоген); необов'язково заміщений гетероциклкарбоніл (гетероцикл переважно являє собою 5-7-членне кільце, наприклад, морфолінокарбоніл); необов'язково заміщений феніл (замісник являє собою, наприклад, нижчий алкіл, аміно, нижчий алкіламіно, гідрокси, галоген, галогенований нижчий алкіл, нижчий алкокси, галогенований нижчий алкокси, нижчий алкілтіо, нижчий алкілсульфоніл), ацетиламіно, карбамоїл, карбамоїл, заміщений моно- або динижчим алкілом, нижчий алкілсульфоніламіно, нижчий алкокси, карбоніл, галоген, тіол, нижчий алкілтіо), 3) нижчий алкеніл, 4) ацил (наприклад, нижчий алкілкарбоніл), 5) нижчий алкілсульфоніл, R^{19} може бути вибраний з групи-замісника S2, показаної нижче.

Інший замісник на кільці A може бути вибраний із замісників від R^{15} до R^{18} або групи-замісника S2, переважно, нижчого алкілу. Замісники на кільці A можуть утворювати конденсоване кільце або спірокільце, як згадується нижче, таким чином, сполука (1) включає тетрациклічну сполуку.

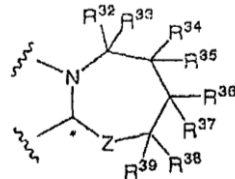
Кільце A, більш переважно, являє собою будь-яке з наступних кілець:



Z = O або NR²⁶
(A-1)



Z = O або NR³¹
(A-2)



Z = O або NR⁴⁰
(A-3)

(де кожен із замісників від R²⁰ до R⁴⁰ незалежно являє собою групу вибрану з групи-замісника S2, або будь-які дві групи із замісників від R²⁰ до R⁴⁰, приєднані до одного і того ж атома вуглецю, взяті разом з атомом вуглецю, можуть утворювати спірокільце, тобто, необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл, або будь-яку комбінацію (R²⁰ та R²²), (R²³ та R²⁴), (R²⁵ та R²⁶), (R²⁷ та R²⁹), (R³⁰ та R³¹), (R³² та R³⁴), (R³⁵ та R³⁶), (R³⁷ та R³⁸) та (R³⁹ та R⁴⁰), взяті разом з суміжним атомом, можуть утворювати необов'язково заміщений карбоцикл або необов'язково заміщений гетероцикл.

Групи-замісники S2: водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арил-нижчий алкіл, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщений гетероцикл, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений гетероциклокси, гідрокси, необов'язково заміщений аміно, необов'язково заміщений нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений циклоалкілкарбоніл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений нижчий алкоксикарбоніл, необов'язково заміщений арилкарбоніл, необов'язково заміщений арил-нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений арилоксикарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклкарбоніл, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкілкарбоніл, необов'язково заміщений гетероциклоксикарбоніл, необов'язково заміщений амінокарбоніл, необов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, арил, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, або нижчий алкіл, заміщений необов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з CO, O, S, SO, SO₂, NR⁵ (R⁵ незалежно вибраний з такої ж групи-замісники, як і R⁴), -N= та =N-).

Стереохімія будь-якого асиметричного атома вуглецю, представлена *, показує R- або S-конфігурацію, або суміш цих компонентів).

В одному варіанті кожен із замісників від R²⁰ до R⁴⁰ переважно являє собою водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл (приклади замісника: OH, нижчий алкокси, циклоалкіл, нижчий алкілтіо, нижчий алкілсульфоніл, гетероциклічна група, арил, необов'язково заміщений аміно [приклади замісника: нижчий алкіл, ацил]), циклоалкіл, необов'язково заміщений арил (приклади замісника: OH, нижчий алкіл) та необов'язково заміщену гетероциклічну групу.

В одному варіанті кожен із замісників від R²⁰ до R²⁵, від R²⁷ до R³⁰ та від R³² до R³⁹ переважно являє собою водень, C1-C8 алкіл, C6-C14 арил C1-C8 алкіл, C6-C14 арил, або алкокси.

В одному варіанті кожен з R²⁶, R³¹ та R⁴⁰ переважно являє собою водень, C3-6 циклоалкіл, гетероцикл, або C1-8 алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C3-6 циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C6-14 арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений -C(O)C1-8 алкілом або C1-8 алкілом.

Більш переважні варіанти показані нижче, наприклад

I) Якщо кільце A являє собою A-1, переважно 1) Z являє собою NR²⁶ та R²⁶ і R⁷, взяті разом, утворюють гетероцикл, та інші являють собою водень; 2) Z являє собою O або NR³⁶, (R²⁰ та R²²) або (R²³ та R²⁴), взяті разом, утворюють циклоалкіл, заміщений фенілом, інші являють собою водень або необов'язково заміщений нижчий алкіл.

II) Якщо кільце A являє собою A-2, переважно 1) Z являє собою O, R²⁷ або R²⁸ являє собою нижчий алкіл та інші являють собою водень; 2) Z являє собою NR³¹ та R³⁰ і R³¹, взяті разом, утворюють гетероцикл та інші являють собою водень, або R²⁷ та R²⁹, взяті разом, утворюють циклоалкіл та інші являють собою водень; 3) Z являє собою O, R²⁷ та R²⁹, взяті разом, утворюють циклоалкіл, який може бути конденсований з фенілом та інші являють собою водень.

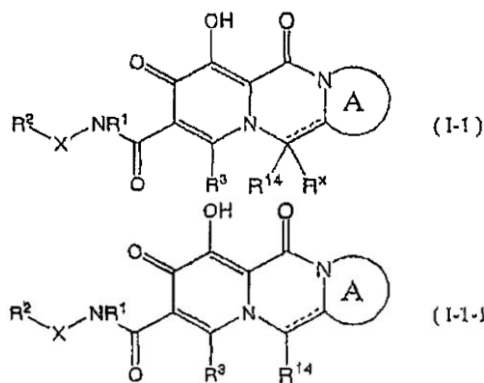
Кожен з R¹⁴ та R^x незалежно являє собою водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл, необов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений нижчий алкеніл, необов'язково заміщений нижчий алкокси, необов'язково заміщений нижчий алкенілокси, необов'язково заміщений арил, необов'язково заміщений арил-нижчий алкіл, необов'язково заміщений арилокси, необов'язково заміщену гетероциклічну групу, необов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкіл, необов'язково заміщений гетероциклокси, гідрокси, необов'язково заміщений аміно, необов'язково заміщений ни-

жчий алкілкарбоніл, неонов'язково заміщений циклоалкілкарбоніл, неонов'язково заміщений циклоалкіл-нижчий алкілкарбоніл, неонов'язково заміщений нижчий алкоксикарбоніл, неонов'язково заміщений арилкарбоніл, неонов'язково заміщений арил-нижчий алкілкарбоніл, неонов'язково заміщений арилоксикарбоніл, неонов'язково заміщений гетероциклкарбоніл, неонов'язково заміщений гетероцикл-нижчий алкілкарбоніл, неонов'язково заміщений гетероциклооксикарбоніл, неонов'язково заміщений амінокарбоніл, неонов'язково заміщений залишком фосфорної кислоти, арил, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси неонов'язково, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, або нижчий алкіл, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти (нижчий алкіл може перериватися групою гетероатомів, вибраною з O, S, SO, SO₂, NR^a (R^a являє собою водень або нижчий алкіл), -N= та =N-).

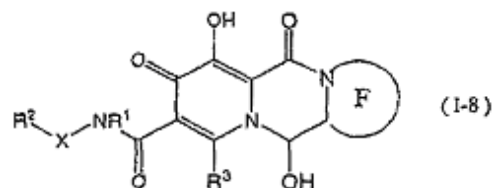
Переважно, кожен з R¹⁴ та R^x незалежно являє собою водень, гідроксил, неонов'язково заміщений нижчий алкіл (замісник переважно являє собою, наприклад, аміно, нижчий алкіламіно, гідрокси, нижчий алкокси). Переважно, R¹⁴ та R^x являють собою водень.

Пунктирна лінія в сполуці (I-1) представляє присутність або відсутність зв'язку, за умови, що якщо пунктирна лінія представляє присутність зв'язку, R^x відсутній.

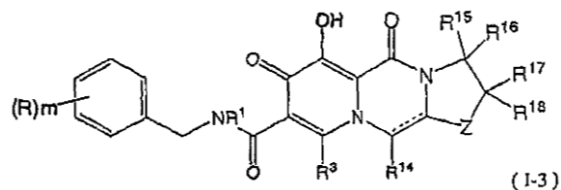
Сполука (I) включає наступні сполуки.



(де кожен символ є таким, як визначено вище)



Кільце F означає такий же гетероцикл, як і кільце A, переважно 5-7-членне кільце, та замісники на кільці F є такими ж, як замісники в кільці A. Інші символи є такими, як визначено вище.



(де кожен символ є таким, як визначено вище, Z являє собою O або NR¹⁹; кожен із замісників від R¹⁵ до R¹⁹ незалежно являє собою водень або групу, вибрану з описаних вище груп-замісників S2, або кожен комбінацію з (R¹⁵ та R¹⁶), (R¹⁷ та R¹⁸), (R¹⁶ та R¹⁸) і (R¹⁸ та R¹⁹), взяті разом із суміжним(и) атомом(ами), можуть утворювати неонов'язково заміщений карбоцикл (переважно, 5-6-членне кільце) або неонов'язково заміщений гетероцикл (переважно, 5-6-членне кільце); або кожен комбінації (R¹⁵ та R¹⁶) та (R¹⁷ та R¹⁸), взяті разом, можуть утворювати оксо).

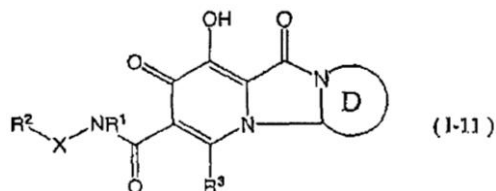
Сполука (I-3) переважно має наступну структуру.

(1) R¹ являє собою водень; R³ являє собою водень; m дорівнює 1 або 2; R¹⁴ являє собою водень.

(2) m дорівнює 1 або 2, кожен з R незалежно являє собою галоген, галогенований нижчий алкіл, нижчий алкокси, галогенований нижчий алкокси, нижчий алкокси-нижчий алкіл, гідрокси-нижчий алкіл, неонов'язково заміщений аміно-нижчий алкіл (замісник являє собою моно- або динижчий алкіл, нижчий алкілкарбоніл, або нижчий алкілсульфоніл), неонов'язково заміщений карбамоїл (замісник являє собою моно- або динижчий алкіл, нижчий алкілкарбоніл, або нижчий алкілсульфоніл), залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти або сульфоніламіно, неонов'язково заміщений нижчим алкілом; R¹ являє собою водень; R³ являє собою водень; R¹⁴ являє собою водень, гідроксил або нижчий алкіл, неонов'язково заміщений моно- або динижчим алкіламіно; Z являє собою O або NR¹⁹ (R¹⁹ являє собою водень або нижчий алкіл, нижчий алкокси-нижчий алкіл, неонов'язково заміщений залишок фосфорної кислоти, арил, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аралкіл, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, гідрокси, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, аміно, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти, або нижчий алкіл, заміщений неонов'язково заміщеним залишком фосфорної кислоти).

(3) Кожен з R незалежно являє собою -F, -CF₃, -OMe, -OCF₃, -CH₂OMe, -CH₂OH, -CH₂N(Me)₂, -CONHMe, -CON(Me)₂, -CH₂PO(OEt)₂, -PO(OEt)₂, -NHSO₂Me або -NMeSO₂Me; R¹ являє собою водень; R³ являє собою водень; m дорівнює 1 або 2; R¹⁴ являє собою водень, гідроксил або -CH₂N(Me)₂; Z являє собою O або NR¹⁹ (R¹⁹ являє собою водень або -CH(Me)₂, -(CH₂)₂OMe, -(CH₂)₂PO(OEt)₂).

(4) R^{15} та R^{16} являють собою водень; R^{17} та R^{18} являють собою водень або, взяті разом з суміжним атомом, формують 3-7-членний карбоцикл; та/або Z являє собою O або NH. Даний випадок також задовольняє вищенаведеним пунктам (2) або (3).



Кільце D означає такий же гетероцикл, як і кільце A, переважно 5-7-членне кільце та замісники на кільці D є такими ж, як замісники на кільці A. Інші символи є такими, як визначено вище. Структура сполуки (I) має щонайменше наступні характеристики.

(1) Основна структура, конденсований гетероцикл, заміщений оксо ($=O$), гідроксил (OH) та оксо.

(2) Заміщена карбамойльна група ($-CONR^1XR^2$) приєднана в положенні, суміжному з оксогрупою на конденсованому гетероциклі.

Описана вище структура сприяє помітно потужній інгібуючій інтеграції активності та/або інгібуючій активності проти росту вірусу, в тому числі ВІЛ, в клітинах. На протилежність цьому, структура кожної з інших частин, таких як Z^1 , Z^2 та R^3 , може варіювати, і необов'язково може бути заміщеною або необов'язково конденсованою та його конденсоване кільце також є необов'язково заміщеним.

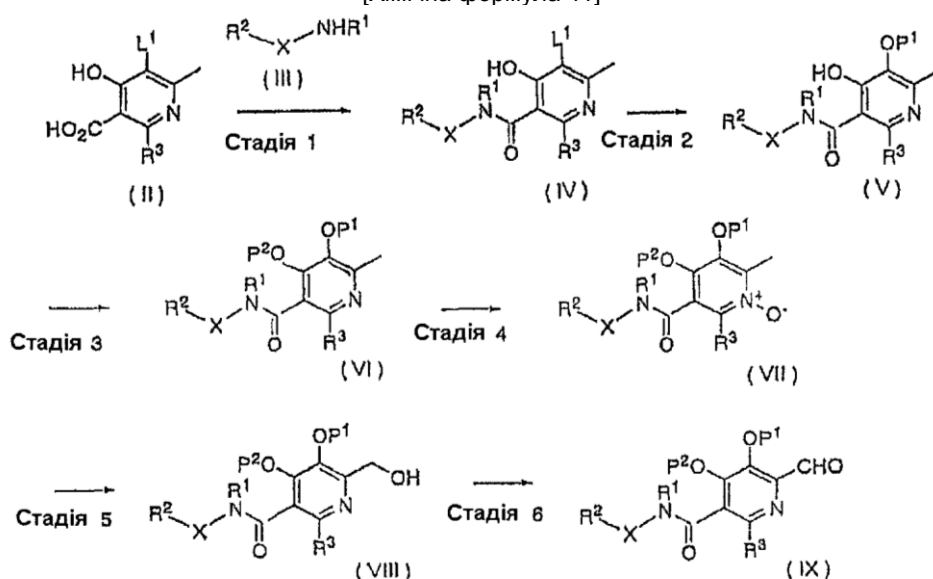
Даний винахід забезпечує фармацевтично прийнятну сіль або сольват сполуки (I). Всі теоре-

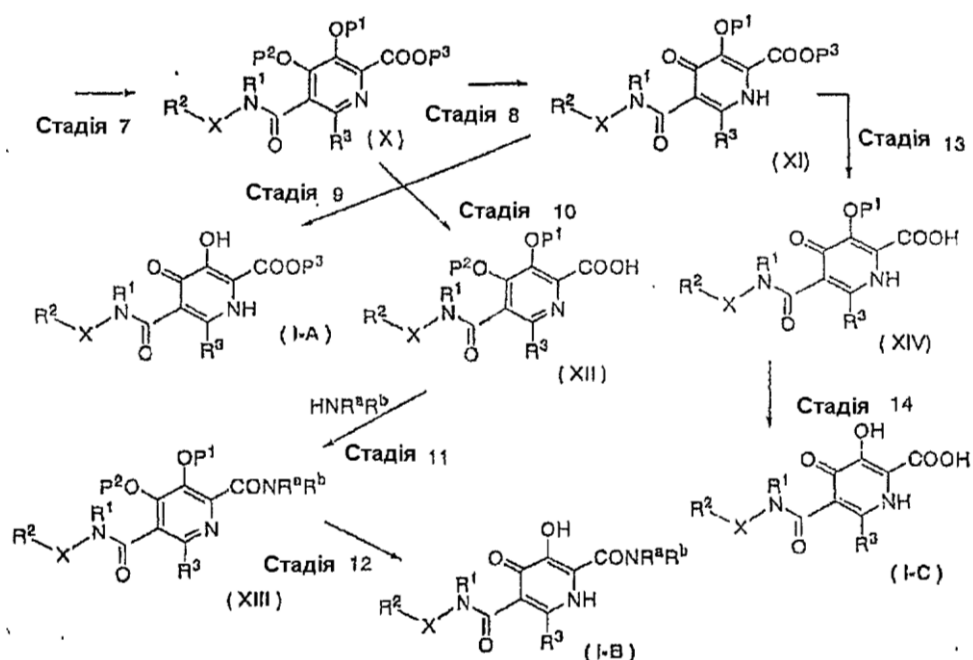
тично можливі таутмери, геометричні ізомери, оптично активні сполуки та їх рацемати знаходяться в межах винаходу. Фармацевтично прийнятні солі сполуки за даним винаходом включають, як основні солі, наприклад, солі лужних металів, такі як солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію або магнію; солі амонію; солі аліфатичного аміну, такі як солі триметиламіну, триетиламіну, дициклогексиламіну, етаноламіну, діетаноламіну, триетаноламіну або прокаїну; солі ароматичного аміну, такі як солі N,N-дибензилетилендіаміну; солі гетероциклічного ароматичного аміну, такі як солі піридину, солі піколіну, солі хіноліну або солі ізохіноліну; солі четвертинного амонію, такі як солі тетраметиламонію, солі тетраетиламонію, солі бензилтриметиламонію, солі бензилтриетиламонію, солі бензилтрет-бутиламонію, солі метилтриетиламонію або солі тетрабутиламонію; та солі основних амінокислот, такі як солі аргініну або солі лізину. Кислотні солі включають, наприклад, солі мінеральних кислот, таких як гідрохлоридні, сульфатні солі, нітратні солі, фосфатні солі, карбонатні солі, гідрокарбонати або перхлорати; солі органічних кислот, такі як ацетатні, пропіонатні, лактатні, малеатні, фумаратні солі, солі винної кислоти, солі яблучної кислоти, цитрати, аскорбати, солі мурашиної кислоти; сульфонати, такі як метансульфонати, ізетіонати, бензолсульфонати, або p-толуолсульфонати та солі кислих амінокислот, такі як аспартати або глутамати. Сольвати сполук за даним винаходом включають алкогольати і гідрати.

Приклади загального способу одержання даної сполуки будуть наведені нижче.

(Спосіб одержання сировини)

[Хімічна формула 41]





(де L^1 являє собою групу, яка уходить [наприклад, галоген]; P^1 та P^2 являють собою захисну групу для гідроксигрупи; P^3 являє собою захисну групу для карбоксигрупи [наприклад, нижчий алкіл]; R^a та R^b являють собою водень або замісник на аміногрупі).

Приклади захисної групи для гідроксигрупи (P^1 , P^2) включають ацил (наприклад, ацетил, півалоїл, бензоїл), аралкіл (наприклад, бензил), нижчий алкіл (наприклад, метил), алкоксиалкіл (наприклад, метоксиметил, метоксиетил), нижчий алкілсульфоніл (наприклад, метансульфоніл), арилсульфоніл (наприклад, бензолсульфоніл, толуолсульфоніл), алкоксикарбоніл (наприклад, метоксикарбоніл) і т. п.

Прикладами захисної групи для карбоксигрупи (P^3) є нижчий алкіл (наприклад, метил, етил) та аралкіл (наприклад, бензил).

(Перша стадія)

Дана стадія являє собою реакцію конденсації сполуки (II) та сполуки (III) для синтезу сполуки (IV). Реакція може бути здійснена у відповідності до умов для реакції амідування карбонової кислоти, яка загалом здійснюється. Сполука (II) може реагувати в існуючому вигляді, або може вступати в реакцію після перетворення на відповідний галогенангідрид кислоти або активний естер. Переважно, реакцію здійснюють в придатному розчиннику в присутності конденсуючого агента. Як конденсуючий агент, може бути використаний дициклогексилкарбодіїмід, 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід та т. п. При необхідності може бути доданий реагент, такий як 1-гідроксибензотриазол та N-гідроксисукцинімід, або основа, така триетиламін, N-метилморфолін та піридин.

Температура реакції становить від 0 до 150°C, переважно від кімнатної температури до 70°C.

Як розчинник реакції, може широко застосовуватися апротонний розчинник, причому переважними є тетрагідрофуран (ТГФ), 1,4-діоксан, диме-

тилформамід (ДМФА), метиленхлорид, хлороформ і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно 9-17 год.

(Друга стадія)

Дана стадія являє собою реакцію введення захисної групи для гідроксигрупи (OP^1) в сполуку (IV) з утворенням сполуки (V). Реакція може бути здійснена у відповідності до умов для реакції алкоксидування, яка загалом здійснюється.

Наприклад, сполука (V), де P^1 являє собою метил, може бути синтезована шляхом реакції сполуки (IV) з алкоксидом металу (наприклад, натрію метоксидом).

Температура реакції становить від 0 до 200°C, переважно, від 80 до 120°C.

Прикладами розчинника реакції є спирт, диметилформамід (ДМФА) та диметилсульфоксид (ДМСО).

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно 5-10 год.

(Третя стадія)

Дана стадія являє собою реакції для захисту гідроксигрупи сполуки (V) з утворенням сполуки (VI). Реакція може бути здійснена у відповідності до умов для реакції захисту гідроксигрупи, яка загалом здійснюється. Наприклад, шляхом використання діізопропілазодикарбоксилату або діетилазодикарбоксилату разом із спиртом та різноманітними фосфінами, може бути синтезована сполука (VI), де P^2 являє собою алкіл.

Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно, від 0°C до кімнатної температури.

Прикладами розчинника реакції є ТГФ, толуол, дихлорметан.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно 1-3 год.

(Четверта стадія)

Дана стадія являє собою реакцію окиснення атома азоту сполуки (VI) з утворенням сполуки (VII).

Реакція може бути здійснена у відповідності до умов для реакції окиснення з використанням окиснювального агента, яка загалом здійснюється.

Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно при охолодженні до кімнатної температури. Прикладами розчинника реакції є хлороформ, метиленхлорид, оцтову кислоту і т. п.

Приклади окиснювального агента включають метаклорпербензойну кислоту, пероксид водню і т. п. Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно 1-5 год.

(П'ята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію гідроксилювання метальної групи сполуки (VII). Переважно, після ацетоксилювання реакцією з оцтовим ангідридом (температура реакції від 0 до 150°C, переважно, від 120 до 140°C), сполука може бути гідролізована (наприклад, шляхом обробки основою [зокрема, гідроксидом лужного металу]).

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно 0,5-2 год для ацетоксилювання та 0,5-1 год для гідролізу.

(Шоста стадія)

Дана стадія являє собою реакцію окиснення гідроксигрупи сполуки (VIII) для синтезу сполуки (IX).

Температура реакції становить від 0 до 150°C, переважно від кімнатної температури до 70°C.

Прикладами розчинника реакції є хлороформ і т. п.

Прикладами окиснювального агента є диметилсульфоксид і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 0,1 до 1 год.

(Сьома стадія)

Дана стадія являє собою реакцію окиснення формільної групи сполуки (IX) для синтезу сполуки (X). Температура реакції становить від 0 до 150°C, переважно при охолодженні на льоду до кімнатної температури.

Прикладами розчинника реакції є спирт і т. п.

Прикладами окиснювального агента є калію гідроксид та йод. Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 0,5 до 3 год.

(Восьма стадія)

Дана стадія являє собою реакцію зняття захисту у вигляді частини OP^2 сполуки (X) для синтезу сполуки (XI). Реакція може бути здійснена у відповідності до умов для реакції зняття захисту з гідроксигрупи, яка загалом здійснюється.

Температура реакції становить від 0 до 150°C, переважно при охолодженні на льоду до кімнатної температури.

Прикладами розчинника реакції є ацетонітрил, метиленхлорид, ТГФ і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 1 до 3 год.

(Дев'ята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію зняття захисту у вигляді частини OP^1 сполуки (XI) для синтезу сполуки (I-A). Переважно, реакція може бути здійснена шляхом обробки кислотою Льюїса (наприклад, алюмінію хлоридом).

Температура реакції становить від 0 до 150°C, переважно від 10 до 50°C.

Прикладами розчинника реакції є метиленхлорид, ТГФ і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 1 до 3 год.

(Десята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію зняття захисту у вигляді естерної частини ($COOP^3$) із сполуки (X) для синтезу карбонової кислоти (XII). Переважно, може бути здійснений гідроліз з використанням луку (наприклад, NaOH).

Температура реакції становить від 0 до 150°C, переважно від 10 до 50°C.

Прикладами розчинника реакції є метанол, вода і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно від декількох хвилин до 2 год.

Карбонова кислота (XII) може бути перетворена на численні похідні (наприклад, амід).

(Одинадцята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію сполуки (XII) з різноманітними амінами для синтезу сполуки (XIII). Реакція може бути здійснена у відповідності до умов для реакції амідування карбонової кислоти, яка загалом здійснюється, та, наприклад, реакція може бути здійснена таким же чином, як на першій стадії.

Температура реакції становить від 0 до 150°C, переважно від кімнатної температури до 70°C.

Прикладами розчинника реакції є апротонний розчинник, який може широко застосовуватися, причому переважними є тетрагідрофуран (ТГФ), 1,4-діоксан, диметилформамід (ДМФА), метиленхлорид, хлороформ і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно від декількох хвилин до 3 год.

Амідна частина одержаної сполуки (XIII) може бути додатково хімічним чином модифікована (наприклад, шляхом N-алкілювання).

(Дванадцята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію зняття захисту у вигляді частин OP^1 та OP^2 сполуки (XIII) для синтезу сполуки (I-B). Реакція може бути здійснена у відповідності до умов для реакції зняття захисту з гідроксигрупи, яка загалом здійснюється.

Наприклад, при використанні піридину гідрохлориду, температура реакції становить від 0 до 200°C, переважно, від 150 до 180°C.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 1 до 5 хвилин.

(Тринадцята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію зняття захисту у вигляді естерної частини ($COOP^3$) із сполуки (XI) для синтезу карбонової кислоти (XIV). Пере-

важно, може бути здійснений гідроліз з використанням лугу (наприклад, літію гідроксид).

Температура реакції становить від 0 до 150°C, переважно від 10 до 50°C.

Прикладами розчинника реакції є метанол, вода і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно від декількох хвилин до 3 годин.

(Чотирнадцята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію зняття захисту у вигляді частини OP^1 із сполуки (XIV) для синтезу сполуки (I-C). Переважно, реакція може бути

здійснена шляхом обробки кислотою Льюїса (наприклад, бору трибромідом).

Температура реакції становить від 0 до 150°C, переважно при охолодженні на льоду до кімнатної температури.

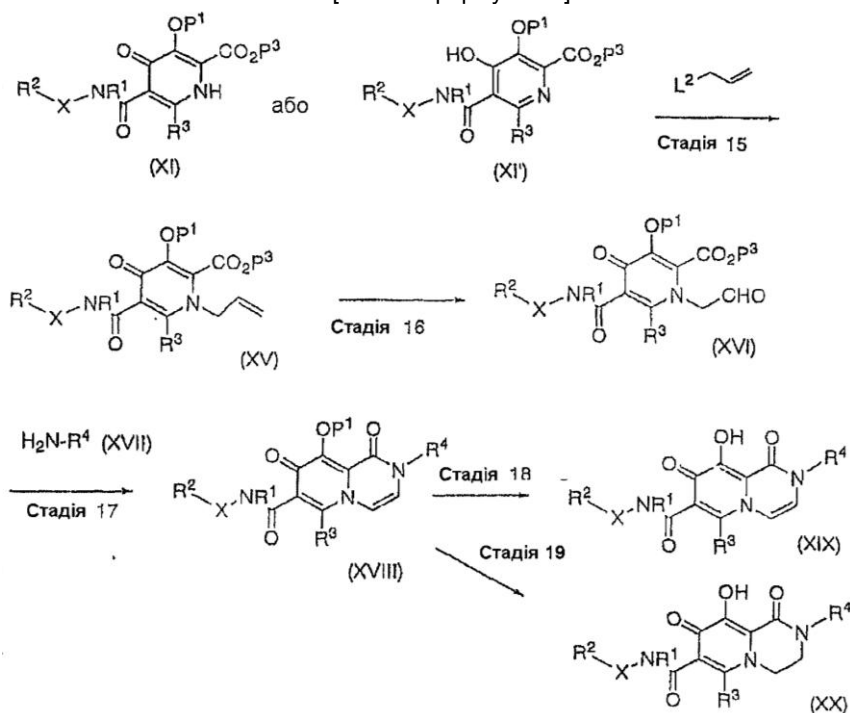
Прикладами розчинника реакції є дихлорметан і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно від декількох хвилин до 5 год.

Моноциклічне похідне карбамоїлпіридону, одержане вище, перетворюють на біциклічну сполуку наступним способом.

(Спосіб 1)

[Хімічна формула 42]



(де R^1 , X , R^2 , P^1 , P^3 та R^4 є такими, як визначено вище, та L^2 являє собою групу, яка уходить, таку як галоген, тощо).

(П'ятнадцята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію сполуки (XI) або сполуки (XV), що являє собою її таутомер, з алільною сполукою для синтезу сполуки (XV). Сполука (XV) може бути синтезована, наприклад, у відповідності до способу за Прикладом A-I.

Переважно, реакцію здійснюють в присутності основи (наприклад, цезію карбонату).

Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно від 10 до 40°C.

Прикладами розчинника реакції є диметилформамід і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно від 1 до 10 годин.

(Шістнадцята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію окиснення сполуки (XV) для синтезу сполуки (XVI).

Прикладами окиснювального агента є осмію тетраоксид та осмію тетраоксид лужного металу (зокрема, K_2OsO_4).

Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно від 10 до 40°C.

Прикладами розчинника реакції є 1,4-діоксан, тетрагідрофуран і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно 1 до 5 год.

(Сімнадцята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію сполуки (XVI) з аміном (XVII) із здійсненням дегідратаційної конденсації для синтезу сполуки (XVIII).

Температура реакції становить від 0 до 200°C, переважно, від 140 до 180°C.

Як розчинник реакції, може бути використаний метиленхлорид, ацетонітрил і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно від 0,5 до 1,5 годин.

(Вісімнадцята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію зняття захисту із сполуки (XVIII), переважно за допомогою кислоти, для синтезу сполуки (XIX), та може бути здійснена у відповідності до умов для традиційної реакції зняття захисту з гідроксигрупи.

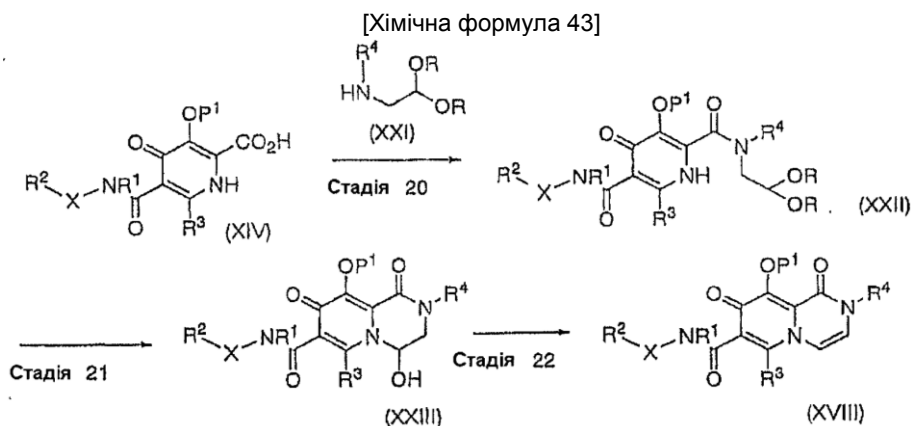
Температура реакції становить від 0 до 200°C.

Прикладами кислоти є піридину гідрохлорид, трифтороцтова кислота і т. п.

Прикладами розчинника реакції є кислота та триметилсилілїодид.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 15 хв до 1 год.

(Дев'ятнадцята стадія)



(Двадцята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію реакції сполуки (XIV) із сполукою (XXI) для синтезу сполуки (XXII). Дана реакція може бути здійснена у відповідності до умов для традиційної реакції амідування. Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно, від 0 до 50°C. Прикладами розчинника реакції є диметилформамід, метиленхлорид, тетрагідрофуран і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно від 1 до 10 годин.

(Двадцять перша стадія)

Дана стадія являє собою реакцію сполуки (XXII) з кислотою із зняттям захисту та закриттям внутрішньомолекулярного кільця для синтезу сполуки (XXIII). Дана реакція може бути здійснена у відповідності до умов для традиційної реакції зняття захисту з ацетальної групи.

Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно, від кімнатної температури до 80°C.

Дана стадія являє собою реакцію відновлення сполуки (XV111) для синтезу сполуки (XX).

Прикладами відновлювального агента є H₂/Pd-C і т. п.

Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно від 10 до 30°C.

Прикладами розчинника реакції є диметилформамід, метанол, тетрагідрофуран і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 5 до 20 год.

(Спосіб 2)

Проміжна сполука (XVIII) також може бути синтезована за способом, показаним нижче.

Прикладами розчинника реакції є діоксан, тетрагідрофуран і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 0,5 до 1 год.

Прикладами кислоти є хлористоводнева кислота та яролтолуолсульфонова кислота.

(Двадцять друга стадія)

Дана стадія являє собою реакцію дегідратації сполуки (XXIII) для синтезу сполуки (XXIV). Дана реакція може бути здійснена у відповідності до умов для традиційної реакції дегідратації.

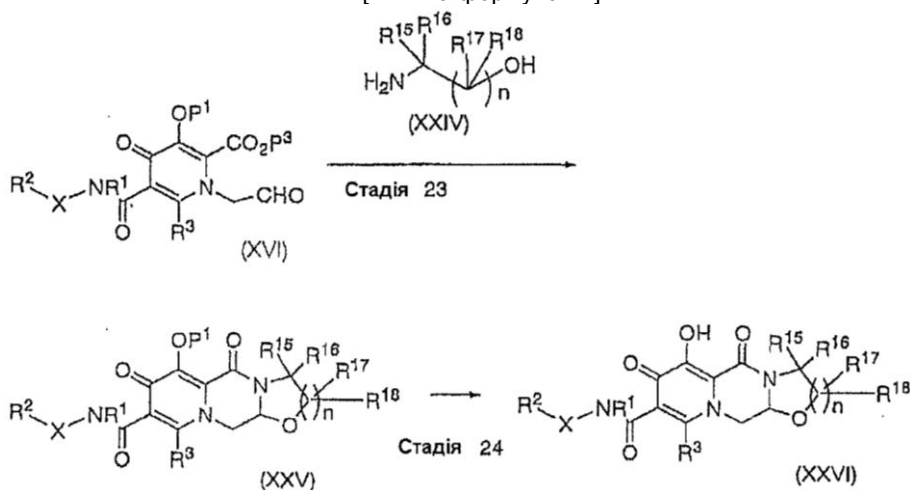
Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно від кімнатної температури до 80°C.

Прикладами розчинника реакції є ацетонітрил, метиленхлорид і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 1 до 5 годин.

(Спосіб 3)

[Хімічна формула 44]



(Двадцять третя стадія)

Дана стадія являє собою реакцію сполуки (XVI) з аміном (XXIV) з метою дегідратаційної конденсації для синтезу сполуки (XXV) у відповідності до сімнадцятої стадії або способу синтезу сполуки 17-1. Переважно, як каталізатор реакції додають кислоту (наприклад, оцтову кислоту) та використовують пристрій для обробки реакційної суміші мікрохвилями.

Температура реакції становить від 0 до 200°C, переважно 140 до 180°C.

Як розчинник реакції, може бути використаний метиленхлорид, ацетонітрил і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 0,5 до 1,5 год.

(Двадцять четверта стадія)

Дана стадія являє собою реакцію зняття захисту із сполуки (XXV), переважно, за допомогою кислоти, для синтезу сполуки (XXVI) у відповідності до вісімнадцятої стадії, та може бути здійснена у відповідності до умов для традиційної реакції зняття захисту з гідроксигрупи.

Температура реакції становить від 0 до 200°C.

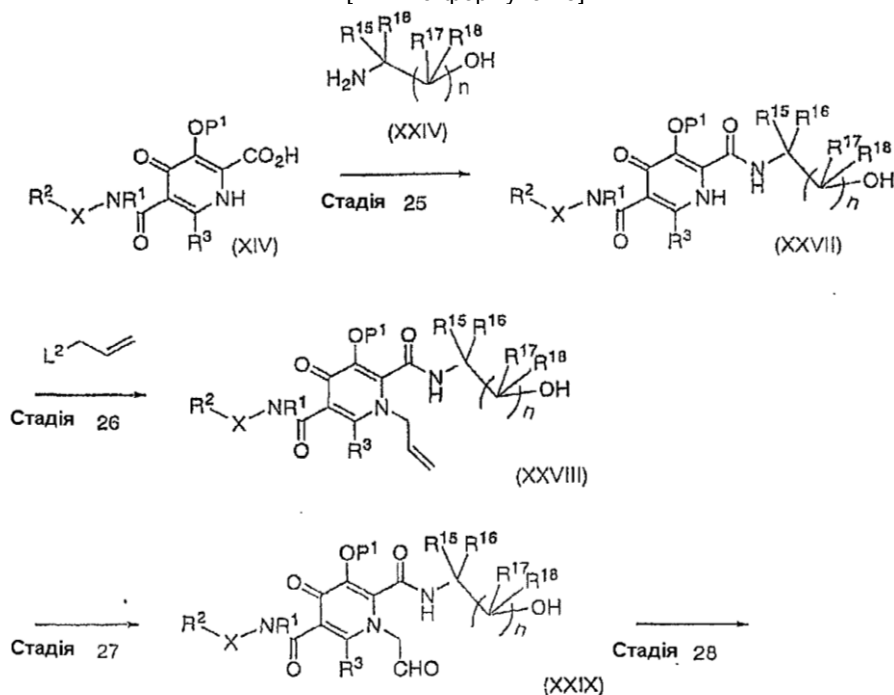
Прикладами кислоти є піридину гідрохлорид, трифтороцтова кислота і т. п.

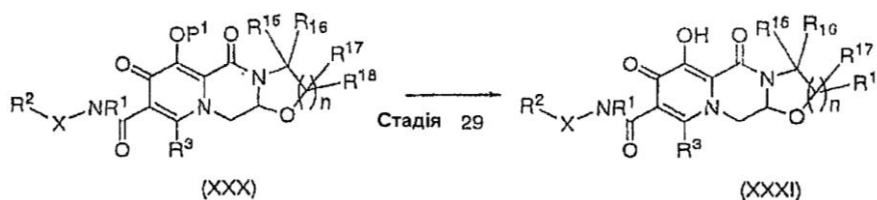
Прикладами розчинника реакції є вищезазначена кислота і триметилсилілідрид.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 15 хв до 1 год.

(Спосіб 4)

[Хімічна формула 45]





(Двадцять п'ята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію сполуки (XIV) із сполукою (XXIV) для синтезу сполуки (XXVII) у відповідності до двадцятої стадії. Дана реакція може бути здійснена у відповідності до умов для традиційної реакції амідування.

Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно, від 0 до 50°C.

Прикладами розчинника реакції є диметилформамід, метиленхлорид, тетрагідрофуран і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно від 1 до 10 годин.

(Двадцять шоста стадія)

Дана стадія являє собою реакцію сполуки (XXVII) або її таутомера з алільною сполукою для синтезу сполуки (XXVIII) у відповідності до п'ятнадцятої стадії.

Переважно, реакцію здійснюють в присутності основи (наприклад, цезію карбонату).

Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно від 10 до 40°C.

Прикладами розчинника реакції є диметилформамід і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 1 до 10 годин.

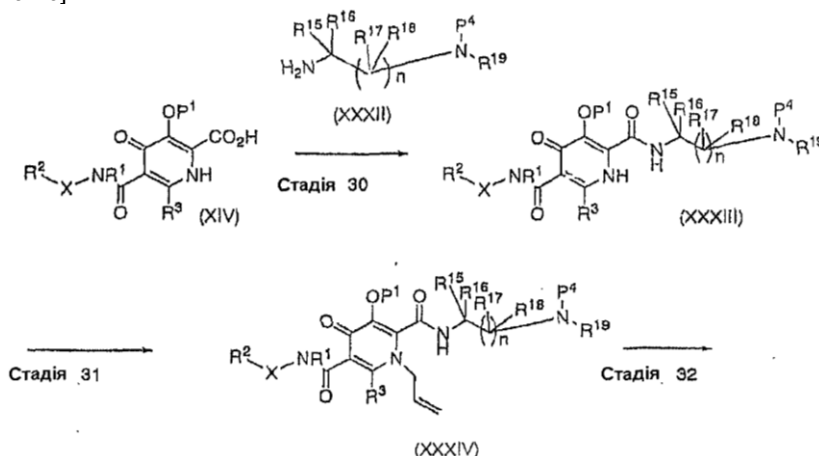
(Двадцять сьома стадія)

Дана стадія являє собою реакцію окиснення сполуки (XXVIII) для синтезу сполуки (XXIX) у відповідності до шістнадцятої стадії. Прикладами окиснювального агента є осмію тетраоксид та лужного металу осмію тетраоксид (наприклад, K₂OsO₄).

Температура реакції становить від 0 до 100°C, переважно, від 30 до 40°C.

Прикладами розчинника реакції є 1,4-діоксан, тетрагідрофуран і т. п.

[Хімічна формула 46]



Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 1 до 5 год.

(Двадцять восьма стадія)

Дана стадія являє собою реакцію дегідратації-конденсації сполуки (XXIX) для синтезу сполуки (XXX) у відповідності до сімнадцятої стадії або спосіб синтезу сполуки 17-1. Переважно, як катализатор реакції використовують кислоту (наприклад, оцтову кислоту) та реакцію здійснюють в апараті для обробки мікрохвилями.

Температура реакції становить від 0 до 200°C, переважно, від 140 до 180°C.

Як розчинник реакції, може бути використаний метиленхлорид, ацетонітрил і т. п.

Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 0,5 до 1,5 годин.

(Двадцять дев'ята стадія)

Дана стадія являє собою реакцію зняття захисту із сполуки (XXX), переважно, з використанням кислоти, для синтезу сполуки (XXXI) у відповідності до вісімнадцятої стадії, та може бути здійснена у відповідності до умов для традиційної реакції зняття захисту із захищеної гідроксигрупи.

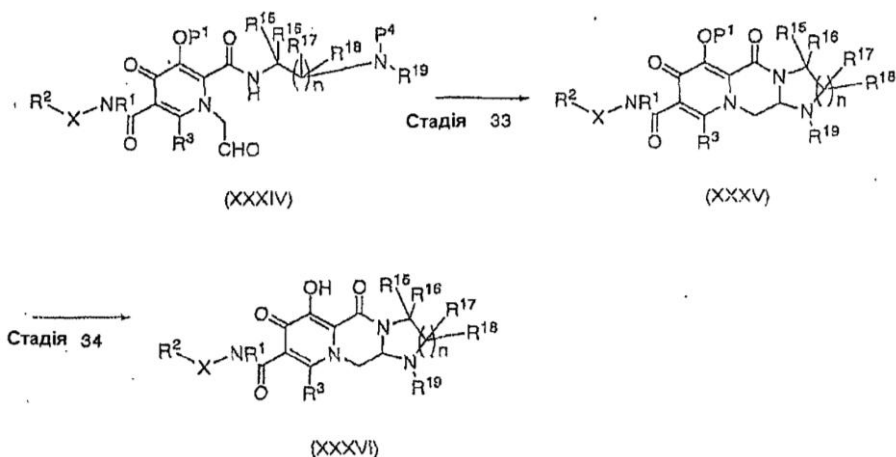
Температура реакції становить від 0 до 200°C.

Прикладами кислоти є піридину гідрохлорид, трифтороцтова кислота і т. п.

Прикладами розчинника реакції є вищезазначена кислота та триметилсилілідрид. Тривалість реакції становить від декількох хвилин до декількох десятків годин, переважно, від 15 хв до 1 год.

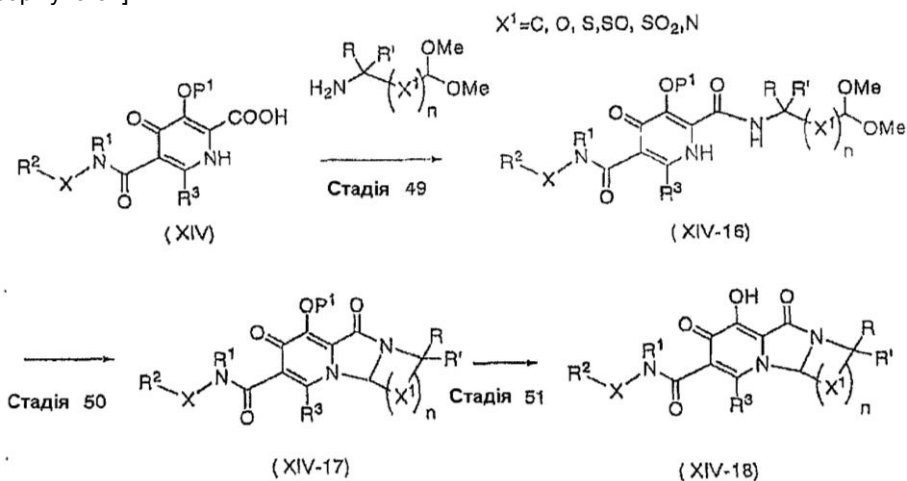
(Спосіб 5)

Сполука (I-3), де Z являє собою NR¹⁹, може бути синтезована у відповідності до наступної схеми реакції, у відповідності до Способу 4.



(Спосіб 10)

[Хімічна формула 51]



(де відповідні позначення є такими, як визначено вище)

(Сорок дев'ята стадія)

Сполуку (XIV-16) одержують шляхом реакції сполуки (XIV) з аміном реагент, у відповідності до тридцять п'ятої стадії.

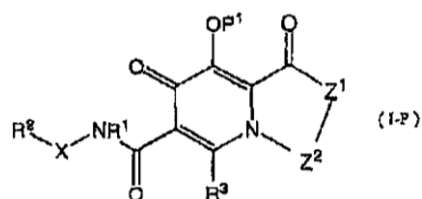
(П'ятидесята стадія)

Сполуку (XIV-17) одержують, піддаючи сполуку (XIV-16) загальній реакції зняття захисту з ацетальної групи у відповідності до сорок четвертої стадії.

(Сорок п'ята стадія)

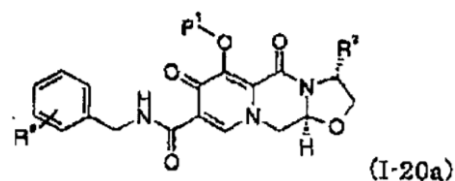
Сполуку (XIV-18) одержують (утворення кільця D) шляхом зняття захисту з частини Р сполуки (XIV-14) у відповідності до тридцять восьмої стадії. Даний винахід додатково пропонує різноманітні проміжні сполуки (I-P), показані нижче, та спосіб їх одержання, а також спосіб одержання вищезгаданої сполуки (I), який включає зняття захисту з проміжної сполуки.

(Проміжні сполуки)



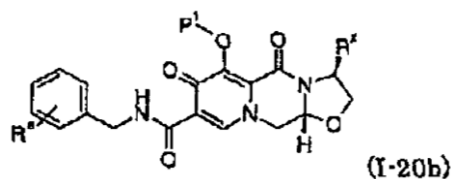
(P¹ являє собою захисну групу гідроксигрупи; інші символи є такими, як визначено вище).

Переважні сполуки показані нижче. Кожен з Р¹ являє собою захисну групу для гідроксигрупи, таку як С₆₋₁₄арилС₁₋₈алкіл (наприклад, бензил (=Bn)).

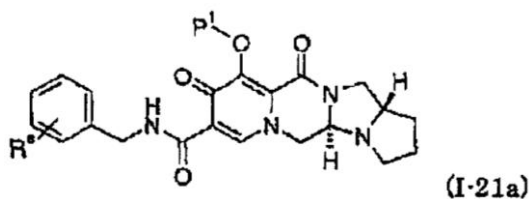


Переважно, якщо R⁹ являє собою один або два атоми галогену; R^z являє собою С₁₋₈алкіл, С₆-

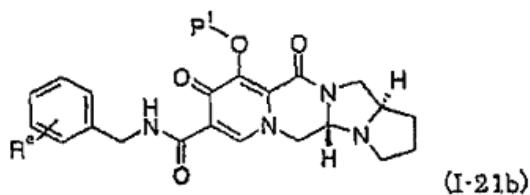
$_{14}$ арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил, або алкокси; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



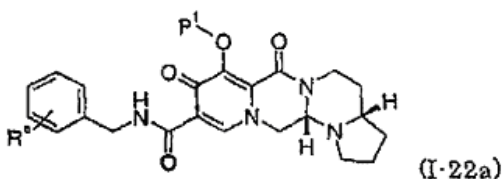
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил, або алкокси; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



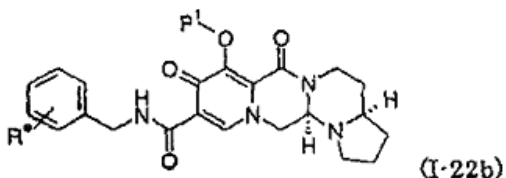
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



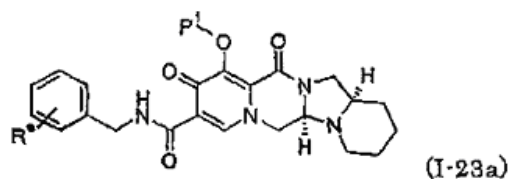
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



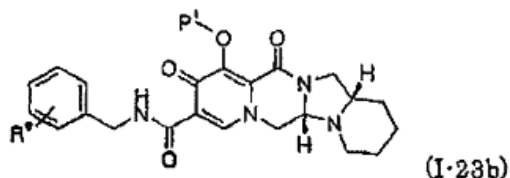
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



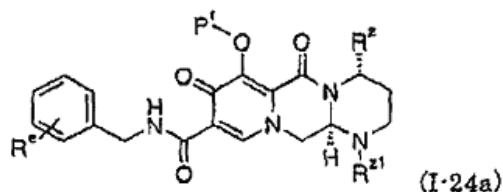
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



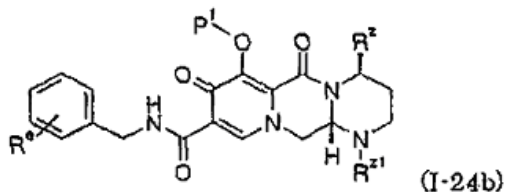
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



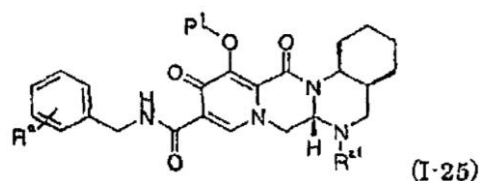
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; та P являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



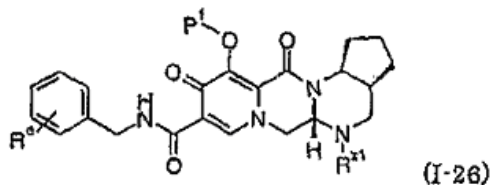
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; R^z являє собою C_{1-8} алкіл; R^z являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкіл або C_{1-8} алкіл.



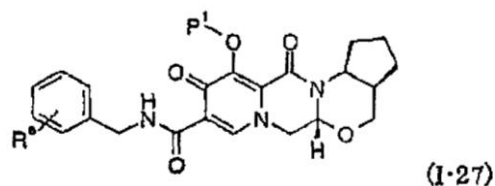
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; R^z являє собою C_{1-8} алкіл, R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний амін необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкіл або C_{1-8} алкіл, та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



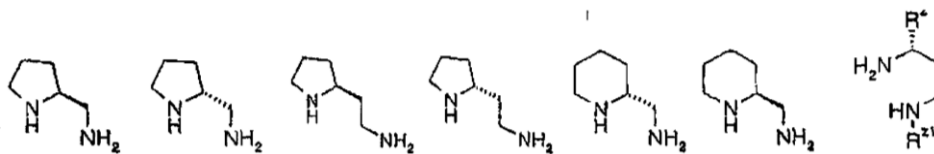
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену, R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом, або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом, та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.



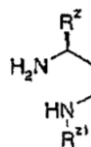
Переважно, якщо R^e являє собою один або два атоми галогену; R^z являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл;



Переважно, якщо R^e являє собою галоген; та P^1 являє собою C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл.

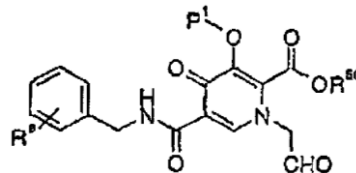


де R^z являє собою C_{1-8} алкіл; R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом, або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;

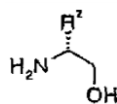


де R^z являє собою C_{1-8} алкіл; R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл або C_{1-8} алкіл, необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом, або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;

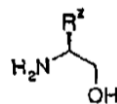
Описані вище проміжні сполуки, сполука (I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26) або (I-27), можуть бути одержані шляхом конденсації сполуки формули:



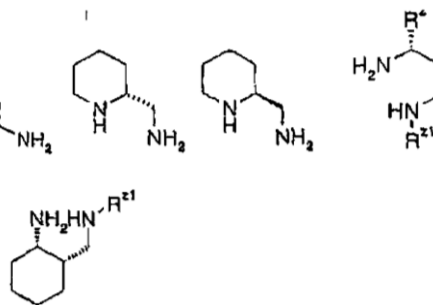
де R^e являє собою один або два атоми галогену; та R^{z1} являє собою C_{1-8} алкіл; з кожним аміном, показаним нижче, відповідно:



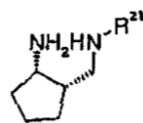
де R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил, або алкокси;



де R^z являє собою C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил C_{1-8} алкіл, C_{6-14} арил, або алкокси;

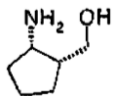


де R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом, або аміно, де вказаний аміно необов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом.



де R^{z1} являє собою водень, C_{3-6} циклоалкіл, гетероцикл, або C_{1-8} алкіл необов'язково заміщений гідрокси, C_{3-6} циклоалкілом, алкокси, гетероциклом, гетероарилом, C_{6-14} арилом, або аміно, де вказаний

аміно не обов'язково може бути заміщений $-C(O)C_{1-8}$ алкілом або C_{1-8} алкілом;



Умови описаної вище конденсації проілюстровані нижче, наприклад.

Приклади розчинника включають галогеновані вуглеводні, такі як дихлорметан, дихлоретан, та оцтову кислоту.

Температура реакції переважно становить від 0 до 200°C, більш переважно, від 50 до 170°C.

Тривалість реакції звичайно становить від декількох хвилин до декількох годин.

Може бути знятий захист з наведених вище проміжних сполук, сполуки (I-20a), (I-20b), (I-21a), (I-21b), (I-22a), (I-22b), (I-23a), (I-23b), (I-24a), (I-24b), (I-25), (I-26) або (I-27), для одержання кожної сполуки з відповідним чином знятим захистом, де R^1 являє собою водень, або її фармацевтично прийнятної солі, які включені до визначення сполуки (I) за даним винаходом.

Крім того, дана сполука, одержана вище, може бути піддана подальшій хімічній модифікації для синтезу іншої сполуки. Крім того, якщо присутня реакційноздатна функціональна група (наприклад: OH, COOH, NH_2) на частині бічного ланцюга, і т. п. в згаданій вище реакції, група, може бути захищена перед здійсненням реакції і захист може бути знятий після здійснення реакції, за бажанням.

Дана сполука є придатною, наприклад, як лікарський засіб, наприклад, противірусний лікарський засіб. Дана сполука володіє чудовою інгібувальною активністю по відношенню до інтегрази вірусу. Таким чином, можна очікувати, що дана сполука буде здійснювати профілактичний засіб або терапевтичний вплив при різних захворюваннях, пов'язаних з вірусом, який продукує як мінімум інтегразу і розмножується при інфекції в тваринній клітині, і придатний як інгібуючий інтегразу агент для ретровірусу (наприклад, ВІЛ-1, ВІЛ-2, HTLV-1, SIV, FIV і т. п.), і придатний як анти-ВІЛ лікарський засіб, і т. п.

Крім того, дана сполука може використовуватися в комбінованій терапії шляхом сполучення анти-ВІЛ лікарського засобу, що має інший механізм дії, такого як інгібітор зворотної транскриптази та/або інгібуючий протеазу агент. Конкретно, на сьогоднішній день інгібітор інтегрази відсутній на ринку, та він є придатним для застосування в комбінованій терапії шляхом сполучення анти-ВІЛ лікарського засобу, що має інший механізм дії, такого як інгібітор зворотної транскриптази та/або інгібітором протеази.

Додатково, згадане вище застосування включає не тільки застосування в медичній суміші для анти-ВІЛ, але також застосування агента комбінованої терапії для підвищення анти-ВІЛ активності іншого анти-ВІЛ лікарського засобу, наприклад, лікувального коктейлю.

Крім того, дана сполука може використовуватися для того запобігання поширенню інфікуванню ретровірусним вектором в тканину, іншу, ніж об'єктивна тканина, при використанні ретровірусного вектора, що базується на ВІЛ або MLV в галузі генної терапії. Особливо, якщо клітина інфікована вектором *in vitro*, і клітину повертають в організм, якщо дану сполуку вводять наперед, додатковому інфікуванню в організмі можна запобігти.

Дану сполуку можна вводити перорально або парентерально. У випадку перорального введення дана сполука також може використовуватися у формі традиційного препарату, наприклад, як будь-яка лікарська форма твердого агента, наприклад, таблетки, порошки, гранули, капсули і т. п.; водний агент; масляна суспензія; або рідкий агент, наприклад, сироп та еліксир. У випадку парентерального введення, дана сполука може використовуватися як ін'єкційна водна або масляниста суспензія, або краплі в ніс. При виготовленні препарату використовують традиційні допоміжні речовини, зв'язувальні агенти, змашувальні агенти, водні розчинники, масляні розчинники, емульгатори, суспендувальні агенти, консерванти, стабілізатори і т. п., можуть довільно використовуватися. Як анти-ВІЛ лікарський засіб, конкретно, переважним є пероральний агент. Препарат за даним винаходом одержують, об'єднуючи (наприклад, шляхом змішування) терапевтично ефективну кількість даної сполуки з фармацевтично прийнятним носієм або розбавлювачем.

Доза за даним винаходом буде відрізнятися в залежності від способу введення, віку, маси тіла і стану хворого, а також виду захворювання і, звичайно, у випадку перорального введення, дорослим можна вводити приблизно від 0,05 мг до 3000 мг, переважно, від приблизно 0,1 мг до 1000 мг на день, якщо необхідно, у вигляді розділених доз. Крім того, у випадку парентерального введення дорослим вводять приблизно від 0,01 мг до 1000 мг, переважно, від приблизно 0,05 мг до 500 мг на день.

Приклади наведені нижче.

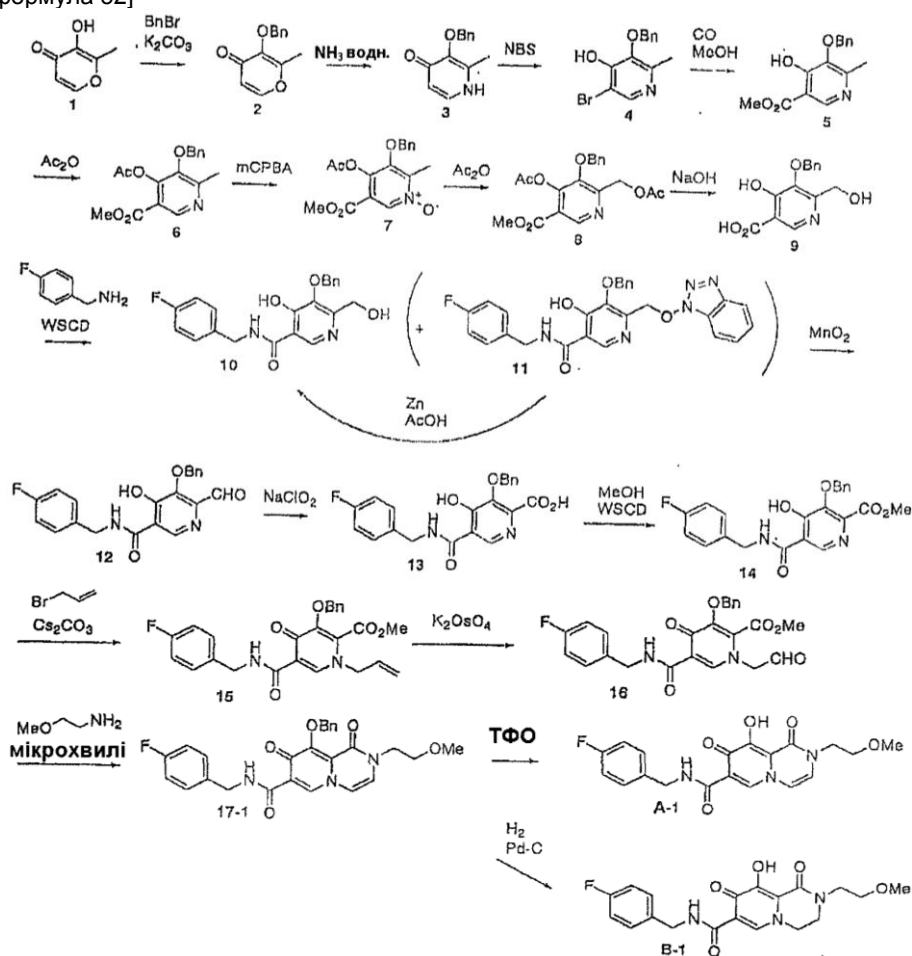
Приклад A-1)

9-Гідрокси-2-(2-метокси-етил)-1,8-діоксо-1,8-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

Приклад B-1)

9-Гідрокси-2-(2-метокси-етил)-1,8-діоксо-1,3,4,8-тетрагідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

[Хімічна формула 52]



1) Maltol 1 (189 г, 1,5 моль) розчиняють в диметилформаміді (1890 мл) та додають бензилбромід (184 мл, 1,5 моль). Далі розчин перемішують при 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 15 хв, додають калію карбонат (228 г, 1,65 моль), і суміш перемішують протягом 1 год. Далі реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, неорганічну сіль відфільтровують, і фільтрат упарюють при зниженому тиску. До осадженої неорганічної солі додають тетрагідрофуран (1000 мл), одержану суміш фільтрують і фільтрат відганяють при зниженому тиску з одержанням сирого продукту (329 г, >100%) 3-бензилокси-2-метил-піран-4-ону 2 у вигляді коричневого масла.

ЯМР (CDCl₃) δ: 2,09 (3H, с), 5,15 (2H, с), 6,36 (1H, д, J=5,6 Гц), 7,29-7,41 (5H, м), 7,60 (1H, д, J=5,6 Гц).

2) Сполуку 2 (162,2 г, 750 ммоль) розчиняють в етанолі (487 мл) та додають водний аміак (28%, 974 мл) та 6 Н водний розчин натрію гідроксиду (150 мл, 900 ммоль). Далі реакційний розчин перемішують при 90°C, витримуючи при цій температурі протягом 1 год, охолоджують до температури льоду та додають амонію хлорид (58 г, 1080 ммоль). До реакційного розчину додають хлороформ, суміш екстрагують, органічну фракцію промивають водним насиченим розчином натрію біка-

рбонату та сушать за допомогою безводного натрію сульфату. Розчинник відганяють при зниженому тиску, до залишку додають ізопропіловий спирт та діетиловий ефір і осаджені кристали відфільтровують з одержанням 3-бензилокси-2-метил-1Н-піридин-4-ону 3 (69,1 г, 43%) у вигляді кристалів блідо-жовтого кольору.

ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,05 (3H, с), 5,04 (2H, а), 6,14 (1H, д, J=7,0 Гц), 7,31-7,42 (5H, м), 7,46 (1H, д, J=7,2 Гц), 11,29 (1H, ш с).

3) Одержану вище сполуку 3 (129 г, 599 ммоль) суспендують в ацетонітрилі (1300 мл) та додають N-бромбурштинової кислоти імід (117 г, 659 ммоль), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 90 хв. Осаджені кристали відфільтровують і промивають ацетонітрилом та діетиловим ефіром з одержанням 3-бензилокси-5-бром-2-метил-піридин-4-олу 4 (154 г, 88%) у вигляді безбарвних кристалів.

ЯМР (DMCO-d₆) δ: 2,06 (3H, с), 5,04 (2H, с), 7,32-7,42 (5H, м), 8,03 (1H, д, J=5,5 Гц), 11,82 (1H, ш с).

4) До розчину сполуки 4 (88 г, 300 ммоль), паладію ацетату (13,4 г, 60 ммоль) та 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропану (30,8 г, 516 ммоль) в диметилформаміді (660 мл) при кімнатній температурі додають метанол (264 мл) і триетиламін

(210 мл, 1,5 моль). Реакційну судину заповнюють монооксидом вуглецю та матеріал перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв та перемішують при 80°C протягом 18 год. До окремої судини додають етилацетат (1500 мл), водний насичений розчин амонію хлориду (1500 мл) та воду (1500 мл), перемішують при охолодженні на льоду та додають реакційний розчин. Осад відфільтровують і промивають водою (300 мл), етилацетатом (300 мл) та діетиловим ефіром (300 мл) з одержанням 5-бензилокси-4-гідрокси-6-метилнікотинової кислоти метилового естеру 5 (44,9 г, 55%) у вигляді безбарвних кристалів.

ЯМР (DMSO-d₆) δ: 2,06 (3H, c), 3,72 (3H, c), 5,02 (2H, c), 7,33-7,42 (5H, м), 8,07 (1H, c).

5) Далі розчин сполуки 5 (19,1 г, 70 ммоль) в оцтовому ангідриді (134 мл) перемішують при 130°C, витримуючи при цій температурі протягом 40 хв, розчинник відганяють при зниженому тиску з одержанням 4-ацетокси-5-бензилокси-6-метилнікотинової кислоти метилового естеру 6 (19,9 г, 90%) у вигляді кристалів багрового кольору.

ЯМР (CDCl₃) δ: 2,29 (3H, c), 2,52 (3H, c), 3,89 (3H, c), 4,98 (2H, c), 7,36-7,41 (5H, м), 8,85 (1H, c).

6) До розчину сполуки 6 (46,2 г, 147 ммоль) в хлороформі (370 мл) додають метаклорпербензойну кислоту (65%) (42,8 г, 161 ммоль) порціями при охолодженні на льоду та одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 90 хв. До реакційного розчину додають 10% водний розчин калію карбонату та одержану суміш перемішують протягом 10 хв, з наступною екстракцією хлороформом. Органічну фракцію послідовно промивають 10% водним розчином калію карбонату, насиченим водним розчином амонію хлориду та насиченим водним розчином натрію хлориду, та сушать за допомогою безводного натрію сульфату. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок промивають діізопропіловим ефіром з одержанням 4-ацетокси-5-бензилокси-6-метил-1-окси-нікотинової кислоти метилового естеру 7 (42,6 г, 87%) у вигляді безбарвних кристалів.

ЯМР (CDCl₃) δ: 2,30 (3H, c), 2,41 (3H, c), 3,90 (3H, c), 5,02 (2H, c), 7,37-7,39 (5H, м), 8,70 (1H, c).

7) До оцтового ангідриду (500 мл), який нагрівають при перемішуванні до 130°C, додають сполуку 7 (42,6 г, 129 ммоль) протягом 2 хв та одержану суміш перемішують протягом 20 хв. Розчинник відганяють при зниженому тиску з одержанням 4-ацетокси-6-ацетоксиметил-5-бензилокси-нікотинової кислоти метилового естеру 8 (49,6 г, >100%) у вигляді чорного масла.

ЯМР (CDCl₃) δ: 2,10 (3H, c), 2,28 (3H, c), 3,91 (3H, c), 5,07 (2H, c), 5,20 (2H, c), 7,35-7,41 (5H, м), 8,94 (1H, c).

8) До розчину сполуки 8 (46,8 г, 125 ммоль) в метанолі (140 мл) додають 2 н водний розчин натрію гідроксиду (376 мл) при охолодженні на льоду, та одержану суміш перемішують при 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 40 хв. До реакційного розчину додають діетиловий ефір та 2 н хлористоводневу кислоту при охолодженні на льоду та осаджені кристали відфільтровують. Одержані кристали промивають водою та діетиловим ефіром з одержанням 5-бензилокси-4-

гідрокси-6-гідроксиметил]-нікотинової кислоти 9 (23,3 г, 68%) у вигляді безбарвних кристалів.

ЯМР (DMSO-d₆) δ: 4,49 (2H, а), 5,19 (2H, c), 5,85 (1H, ш с), 7,14-7,20 (2H, м), 7,33-7,43 (7H, м), 8,30 (1H, c), 10,73 (1H, т, J=5,8 Гц), 11,96 (1H, ш с).

9) До розчину сполуки 9 (131 г, 475 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (219 г, 1140 ммоль) та 1-гідроксибензотриазолу (128 г, 950 ммоль) в диметилформаміді (1300 мл) додають 4-фторбензиламін (109 мл, 950 ммоль) та одержану суміш перемішують при 80°C, витримуючи при цій температурі протягом 1,5 год. Далі реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, додають хлористоводневу кислоту, з наступною екстракцією етилацетатом. Екстракт промивають 5% водним розчином калію карбонату, насиченим водним розчином амонію хлориду, насиченим водним розчином натрію хлориду, та сушать за допомогою безводного натрію сульфату. Розчинник відганяють при зниженому тиску з одержанням суміші (175 г) 10 та 31, одержану суміш розчиняють в оцтовій кислоті (1050 мл) та воді (1050 мл) і додають цинк (31,1 г, 475 ммоль), з наступним кип'ятінням із зворотним холодильником протягом 1 год. Далі реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, додають 10% водний розчин калію карбонату, з наступною екстракцією етилацетатом. Екстракт промивають насиченим водним розчином амонію хлориду, насиченим водним розчином натрію хлориду та сушать за допомогою безводного натрію сульфату. Далі розчинник відганяють при зниженому тиску, одержану суміш промивають діетиловим ефіром з одержанням 5-бензилокси-N-(4-фтор-бензил)-4-гідрокси-6-гідроксиметил-нікотинової кислоти аміду 10 (107 г, 59%) у вигляді безбарвних кристалів.

ЯМР (DMSO-d₆) δ: 4,45 (2H, д, J=4, 3 Гц), 4,52 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,09 (2H, c), 6,0 (1H, ш с), 7,36-7,43 (5H, м), 8,31 (1H, c), 12,63 (1H, ш с).

10) Далі марганцю діоксид (49 г) додають до суспензії сполуки 10 (9,8 г, 25,6 ммоль) в хлороформі (490 мл), суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Далі реакційний розчин перемішують при 60°C, витримуючи при цій температурі протягом 20 хв. Фільтрують крізь бромунілерит та одержану суміш промивають хлороформом і нагрівають до 50°C. Фільтрат упарюють при зниженому тиску з одержанням 5-бензилокси-N-(4-фтор-бензил)-6-форміл-4-гідрокси-нікотинової кислоти аміду 12 (8,2 г, 84%) у вигляді кристалів блідо-жовтого кольору.

ЯМР (DMSO-d₆) δ: 4,53 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,38 (2H, c), 7,15-7,21 (2H, м), 7,35-7,46 (7H, м), 8,33 (1H, c), 9,90 (1H, c), 10,35 (1H, т, J=5,8 Гц), 12,49 (1H, ш с).

11) До водного розчину (105 мл) натрію хлориду (7,13 г, 78,8 ммоль) та сульфамової кислоти (7,65 г, 78,8 ммоль) додають розчин сполуки 12 (15,0 г, 39,4 ммоль) в тетрагідрофурані (630 мл) при охолодженні на льоду, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Далі до реакційного розчину додають воду (2500 мл), осаджені кристали відфільтровують, Промивання діетиловим ефіром дає 3-бензилокси-5-(4-фтор-

бензилкарбамоїл)-4-гідрокси-піридин-2-карбонової кислоти 13 (14,0 г, 90%) у вигляді безбарвних кристалів.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 4,52 (2H, д, J=5,8 Гц), 5,13 (2H, с), 7,14-7,19 (2H, м), 7,31-7,40 (5H, м), 7,47-7,49 (2H, м), 8,31 (1H, д, J=4,5 Гц), 10,44 (1H, т, J=5,9 Гц), 12,47 (1H, ш с).

12) Розчин сполуки 13 (198 мг, 0,500 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (115 мг, 0,600 ммоль) та 1-гідроксibenзотриазолу (81 мг, 0,600 ммоль) в диметилформаміді (3 мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Далі додають метанол (3 мл) і триетиламін (353 мкл, 1,10 ммоль), і суміш кип'яять із зворотним холодильником протягом 1,5 год. Реакційний розчин розбавляють етилацетатом, промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату, 10% водним розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином натрію хлориду та сушать за допомогою безводного натрію сульфату. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок промивають діетиловим ефіром з одержанням 3-бензилокси-5-(4-фтор-бензилкарбамоїл)-4-гідрокси-піридин-2-карбонової кислоти метилового естеру 14 (141 мг, 69%) у вигляді безбарвних кристалів.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 3,85 (3H, с), 4,52 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,15 (2H, с), 7,13-7,21 (2H, м), 7,31-7,47 (7H, м), 8,33 (1H, с), 10,41 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,59 (1H, ш с).

13) Далі додають 3-бромпропен (2,15 мл, 24,8 ммоль) до розчину сполуки 14 (6,79 г, 16,5 ммоль) та цезію карбонат (8,09 г, 24,8 ммоль) в диметилформаміді (54 мл), суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4,5 год. До реакційного розчину додають водний розчин амонію хлориду та одержану суміш екстрагують етилацетатом, промивають водою, насиченим водним розчином натрію хлориду та сушать за допомогою безводного натрію сульфату. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок промивають діетиловим ефіром з одержанням 1-аліл-3-бензилокси-5-(4-фтор-бензилкарбамоїл)-4-оксо-1,4-дигідропіридин-2-карбонової кислоти метилового естеру 15 (6,15 г, 83%) у вигляді безбарвних кристалів.

ЯМР (CDCl₃) δ : 3,76 (3H, с), 4,54 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,60 (2H, д, J=6,0 Гц), 5,20-5,37 (2H, м), 5,25 (2H, с), 5,80-5,93 (1H, м), 6,98-7,04 (2H, м), 7,31-7,35 (7H, м), 8,45 (1H, с), 10,41 (1H, м).

14) До розчину сполуки 15 (7,6 г, 16,9 ммоль) в 1,4-діоксані (228 мл) додають водний розчин (38 мл) калію осміату дигідрату (372 мг, 1,01 ммоль) та додатково додають натрію метаперіодат (14,5 г, 67,6 ммоль), з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 2 год. При перемішуванні реакційний розчин додають в судину, до якої вміщено етилацетат (300 мл) та воду (300 мл). Органічну фракцію промивають водою, 5% водним розчином натрію гідросульфату, насиченим водним розчином натрію хлориду, сушать за допомогою безводного натрію сульфату. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок промивають діетиловим ефіром з одержанням 3-бензилокси-5-(4-фтор-бензилкарбамоїл)-4-оксо-1-

(2-оксо-етил)-1,4-дигідропіридин-2-карбонової кислоти метилового естеру 16 (5,39 г, 71%) у вигляді безбарвних кристалів.

ЯМР (CDCl₃) δ : 3,74 (3H, с), 4,60 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,87 (2H, с), 5,27 (2H, с), 6,98-7,04 (2H, м), 7,30-7,40 (7H, м), 8,39 (1H, с), 9,58 (1H, с), 10,38 (1H, с).

15) До розчину сполуки 16 (400 мг, 0,884 ммоль) в метиленхлориді (12 мл) додають 2-метоксietiламін (77 мкл, 0,884 ммоль) та оцтову кислоту (18 мкл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 5 хв. Далі здійснюють реакцію при 140°C, витримуючи при цій температурі протягом 30 хв в апараті для обробки мікрохвилями. Розчинник відганяють при зниженому тиску, залишок піддають хроматографії на колонці з силікагелем та фракції, що елюються з сумішшю толуол/ацетон, упарюють при зниженому тиску з одержанням 9-бензилокси-2-(2-метил-етил)-1,8-діоксо-1,8-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламіду 17-1 (226 мг, 54%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

ЯМР (CDCl₃) δ : 3,35 (3H, с), 3,65 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,97 (2H, т, J=4,5 Гц), 4,63 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,28 (2H, с), 6,56 (2H, м), 7,01 (2H, т, J=8,7 Гц), 7,38-7,30 (5H, м), 7,65 (2H, д, J=6,6 Гц), 10,63 (1H, с).

16) До сполуки 17-1 (140 мг, 0,293 ммоль) додають трифтороцтову кислоту (1,4 мл) при охолодженні на льоду, і суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 5 хв і далі при кімнатній температурі протягом 1,5 год. Розчинник відганяють при зниженому тиску та одержану суміш розбавляють хлороформом та додають до льодяної води. Одержану суміш промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату, 10% водним розчином лимонної кислоти, водою та сушать за допомогою безводного натрію сульфату. Розчинник відганяють при зниженому тиску, і залишок перекристалізують з суміші метиленхлорид/етанол з одержанням Прикладу A-I (89 мг, 79%) у вигляді жовтих кристалів. Температура плавлення: 223-224°C.

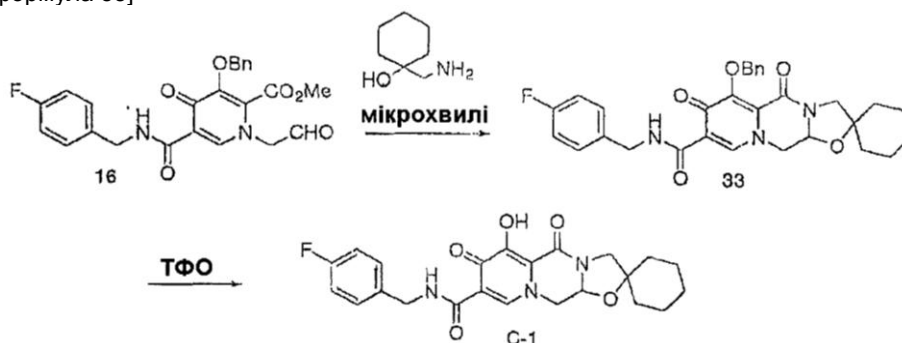
ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 3,25 (3H, с), 3,58 (2H, т, J=5,4 Гц), 3,92 (2H, т, J=5,1 Гц), 4,53 (2H, д, J=5,7 Гц), 6,87 (1H, д, 6,3 Гц), 7,14 (2H, т, J=9,0 Гц), 7,33-7,38 (2H, м), 7,47 (1H, д, J=6,0 Гц), 8,77 (1H, с), 10,56 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,00 (1H, ш с).

17) Сполуку 17-1 (157 мг, 0,329 ммоль) розчиняють в диметилформаміді (18 мл) та метанолі (1 мл), додають порошок 10% паладію на вугіллі (31 мг), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 год в атмосфері водню. Реакційний розчин фільтрують крізь броунмілерит, і фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в хлороформі, одержану суміш знову фільтрують крізь броунмілерит, і фільтрат упарюють при зниженому тиску. Залишок перекристалізують з суміші метиленхлорид/метанол з одержанням Прикладу B-I (66 мг, 52%) у вигляді коричневих кристалів. Температура плавлення: 197-199°C.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 3,27 (3H, с), 3,55 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,68 (2H, т, J=5,1 Гц), 3,79 (2H, с), 4,36 (2H, с), 4,51 (2H, д, J=5,7 Гц), 7,15 (2H, т, J=8,7

Гц), 7,32-7,37 (2H, м), 8,38 (1H, с), 10,46 (1H, т, J=5,4 Гц), 12,41 (1H, с).

[Хімічна формула 55]



1) Сполуку 33 синтезують з використанням 1-амінометилциклопентанолу гідроксиетиламіну у відповідності до способу синтезу сполуки 17-1.

1H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,30-1,80 (10H, м), 3,47 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,61 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,80-3,95 (1H, м), 4,30 (1H, дд, J=14,7, 3,0 Гц), 4,60 (2H, д, J=5,7 Гц), 5,17-5,23 (2H, м), 5,39 (1H, д, J=9,9 Гц), 6,95-7,10 (2H, м), 7,20-7,40 (5H, м), 7,58 (2H, д, J=7,2 Гц), 8,41 (1H, с), 10,40 (1H, с).

2) Сполуку 33-2 синтезують з використанням гідроксиетиламіну у відповідності до подібного способу.

Сполука 33-2)

5-Бензилокси-4,6-діоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагідро-1-окса-3а,8а-діаза-циклопента[б]нафталін-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

1H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,48-3,58 (1H, м), 3,73-3,86 (1H, м), 3,97-4,10 (2H, м), 4,20-4,30 (1H, м), 4,46-4,60 (2H, м), 4,85 (1H, дд, J=12,3, 3,5 Гц), 5,40 (1H, д, J=10,2 Гц), 5,18 (1H, д, J=10,2 Гц), 5,28 (1H, дд, J=10,2, 3,2 Гц), 7,10-7,20 (2H, м), 7,23-7,40 (5H, м), 7,50-7,73 (2H, м), 8,60 (1H, с), 10,22 (1H, м).

3) Приклад С-1 синтезують з використанням сполуки 33, у відповідності до способу синтезу з Прикладу А-1.

Температура плавлення: >300°C 1H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 1,10-1,60 (10H, м), 3,25 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,37 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,76 (1H, т, J=10,5 Гц), 4,30 (2H, д, J=5,8 Гц), 4,66 (1H, дд, J=12,2, 3,8 Гц), 5,22 (1H, дд, J=3,8, 10,4 Гц), 6,90-6,96 (2H, м), 7,10-7,15 (2H, м), 8,25 (1H, с), 10,10 (1H, ш с), 11,32 (1H, ш с).

Наступні сполуки синтезовані з використанням подібного способу.

Приклад С-2)

5-Гідрокси-4,6-діоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагідро-1-окса-3а,8а-діаза-циклопента[б]нафталін-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 272-274°C.

1H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,59-3,67 (1H, м), 3,72-3,81 (1H, м), 3,98-4,10 (2H, м), 4,27-4,35 (1H, м), 4,52 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,92 (1H, дд, J=12,3, 12,3 Гц), 5,27 (1H, дд, J=3,6, 9,9 Гц), 7,11-7,20 (2H, м), 7,30-7,40 (2H, м), 8,49 (1H, с), 10,32 (1H, т, J=5,6 Гц), 11,53 (1H, с).

Приклад С-3)

Приклад С-1

5-Гідрокси-6,10-діоксо-3,4,6,9,9а,10-гексагідро-2H-1-окса-4а,8а-діазаантрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення 259°C.

1H-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 1,60-1,67 (1H, м), 1,72-1,85 (1H, м), 3,25 (1H, тд, J=12,8, 3,5 Гц), 3,86-3,93 (1H, м), 4,06 (1H, дд, J=11,4, 4,2 Гц), 4,44-4,57 (5H, м), 5,28 (1H, т, J=3,8 Гц), 7,13-7,18 (2H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 8,51 (1H, с), 10,36 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,47 (1H, с).

Приклад С-4)

5-Гідрокси-1-ізопропіл-4,6-діоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагідро-1H-1,3а,8а-триаза-циклопента[б]нафталін-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 232-234°C.

ЯМР (DMCO-d₆) δ: 1,03 (3H, д, 6,6 Гц), 1,14 (3H, д, 6,6 Гц), 2,79-3,66 (5H, м), 3,82 (1H, т, 10,8 Гц), 4,51 (3H, м), 4,90 (1H, м), 7,15 (2H, т, 9,0 Гц), 7,34 (2H, м), 8,45 (1H, с), 10,39 (1H, т, 5,4 Гц), 11,60 (1H, с).

Приклад С-5)

5-Гідрокси-4,6-діоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагідро-1H-1,3а,8а-триаза-циклопента[б]нафталін-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 256-258°C.

ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,00-3,55 (5H, м), 3,96 (1H, т, 11,4 Гц), 4,52 (2H, д, 11,7 Гц), 4,76 (2H, м), 7,16 (2H, т, 8,7 Гц), 7,35 (2H, м), 8,48 (1H, с), 10,42 (1H, т, 5,4 Гц), 11,91 (1H, с).

Приклад С-6)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 255°C.

ЯМР (DMCO-d₆) δ: 1,60 (1H, с), 2,75-3,16 (4H, м), 4,52 (2H, д, 6,0 Гц), 4,13-4,68 (4H, м), 7,16 (2H, 9,0 Гц, т), 7,34 (2H, м), 10,42 (1H, с), 10,44 (1H, 6,0 Гц, т), 12,81 (1H, с).

Приклад С-7)

1-(2-Диетиламіно-етил)-5-гідрокси-4,6-діоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагідро-1H-1,3а,8а-триаза-циклопента[б]нафталін-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 186-187°C.

ЯМР (DMCO-d₆) δ: 0,97 (6H, т, 7,2 Гц), 2,42-2,91 (10H, м), 3,44-3,87 (5H, м), 4,23 (1H, м), 4,51

(2H, д, 5,7 Гц), 5,00 (1H, м), 7,16 (2H, т, 9,0 Гц), 7,33-7,37 (2H, м), 8,43 (1H, с), 10,39 (1H, т, 5,7 Гц), 11,81 (1H, с).

Приклад С-8)

1-Гідрокси-2,11-діоксо-2,5,5а,7,8,9,10,11-октагідро-6-окса-4а,10а-діаза-циклогепта[б]нафталін-3-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення 242-244°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,40-2,00 (4H, м), 3,20-3,30 (1H, м), 3,66-3,77 (2H, м), 4,14-4,23 (1H, м), 4,38-4,41 (1H, м), 4,52 (2H, д, 6,3 Гц), 4,58-4,63 (1H, м), 5,34 (1H, ш с), 7,15 (2H, т, 9,0 Гц), 7,33-7,37 (2H, м), 8,50 (1H, с), 10,39 (1H, ш с), 12,14 (1H, с).

Приклад С-9)

5-Гідрокси-1-(2-гідрокси-етил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,58-1,80 (1H, м), 2,70-3,60 (7H, м), 4,40-4,54 (6H, м), 4,77-4,82 (1H, м), 7,15 (2H, т, 9,0 Гц), 7,33-7,38 (2H, м), 8,52 (1H, с), 10,43 (1H, ш с), 12,57 (1H, с).

Приклад С-10)

1-Гідрокси-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклогепта[б]нафталін-3-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 256°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,47-1,77 (4H, м), 2,69-2,81 (2H, м), 3,34-3,41 (1H, м), 4,08-4,12 (1H, м), 4,26-4,40 (2H, м), 4,52 (2H, д, J=6,0 Гц), 7,15 (2H, т, 8,8 Гц), 7,33-7,36 (2H, м), 8,43 (1H, с), 10,46 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,68 (1H, с).

Приклад С-11)

5-Гідрокси-1-(2-метокси-етил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 147°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,56-1,74 (2H, м), 2,53-2,58 (1H, м), 2,66-3,10 (4H, м), 3,18 (3H, с), 3,41-3,39 (2H, м), 4,37-4,52 (5H, м), 4,73-4,80 (1H, м), 7,15 (2H, т, 8,8 Гц), 7,33-7,37 (2H, м), 8,56 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,62 (1H, с).

Приклад С-12)

5-Гідрокси-1-(2-ізопропокси-етил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 151°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,02 (6H, дд, J=4,0, 6,0 Гц), 1,56-1,67 (2H, м), 2,53-2,58 (1H, м), 2,74-3,04 (4H, м), 3,18 (3H, с), 3,41-3,52 (3H, м), 4,41-4,59 (5H, м), 4,79-4,83 (1H, м), 7,15 (2H, т, 8,8 Гц), 7,34-7,36 (2H, м), 8,58 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,56 (1H, с).

Приклад С-13)

5-Гідрокси-3,3-диметил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9а,10-гексагідро-2H-1-окса-4а,8а-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 275-277°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 2,97 (3H, с), 3,01 (3H, с), 3,00-3,18 (3H, м), 4,45-4,56 (5H, м), 5,16 (1H, с), 7,15 (2H, т, J=9 Гц), 7,35 (2H, дд, J=5,4 Гц, 8,7 Гц), 8,51 (1H, с), 10,36 (1H, т, J=5,7 Гц), 12,4 (1H, с).

Приклад С-14)

1-Циклогексил-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-

антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 275-277°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,22-1,70 (2H, м), 2,50-3,02 (3H, м), 4,45 (4H, м), 4,52 (2H, с), 4,78 (1H, д, J=13,2 Гц), 7,16 (2H, т, J=8, 7 Гц), 7,35 (2H, дд, J=5,7 Гц, 8,4 Гц), 8,62 (1H, с), 10,52 (1H, с), 12,55 (1H, с).

Приклад С-15)

5-Гідрокси-1-ізопропіл-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 220°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,94 (6H, д, J=9,6 Гц), 1,53-1,67 (2H, м), 2,92-3,30 (3H, м), 4,32-4,40 (4H, м), 4,52 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,89 (1H, д, J=14,1 Гц), 7,16 (2H, т, J=9,0 Гц), 7,35 (2H, дд, J=6, 3 Гц, 9,0 Гц), 8,61 (1H, с), 10,46 (1H, с), 12,55 (1H, с).

Приклад С-16)

5-Гідрокси-3,3-диметил-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 280°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,87 (3H, с), 0,93 (3H, с), 2,59-3,15 (6H, м), 4,09-4,57 (6H, м), 7,14 (2H, д, J=9,0 Гц), 7,34 (2H, дд, J=5,4 Гц, 8, 4 Гц), 8,42 (1H, с), 10,46 (1H, с), 12,77 (1H, с).

Приклад С-17)

5-Гідрокси-1-(2-морфолін-4-іл-2-оксо-етил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 140°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,60 (2H, м), 2,91-3,62 (13H, м), 4,41 (2H, м), 4,51 (2H, д, J=4,8 Гц), 4,80 (2H, м), 7,15 (2H, т, J=8,7 Гц), 7,34 (2H, м), 8,44 (1H, а), 10,43 (1H, с), 12,54 (1H, с).

Приклад С-18)

1-(3-Ацетиламіно-пропіл)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 177-178°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,74 (3H, с), 1,49-2,98 (9H, м), 3,60 (1H, с), 4,25-4,65 (7H, м), 7,14 (2H, т, J=8,4 Гц), 7,34 (2H, м), 7,71 (1H, с), 8,26 (1H, с), 10,60 (1H, с).

Приклад С-19)

1-Диметилкарбамоїлметил-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 190°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,60 (2H, м), 2,76 (3H, с), 2,83 (3H, с), 2,90-3,59 (5H, с), 4,40 (2H, м), 4,51 (2H, д, 5,7 Гц), 4,80 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,98 (1H, с), 7,16 (2H, т, J=8,4 Гц), 7,34 (2H, м), 8,54 (1H, с), 10,42 (1H, с).

Приклад С-20)

5-Гідрокси-1-(3-метансульфоніламіно-пропіл)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 176°C.

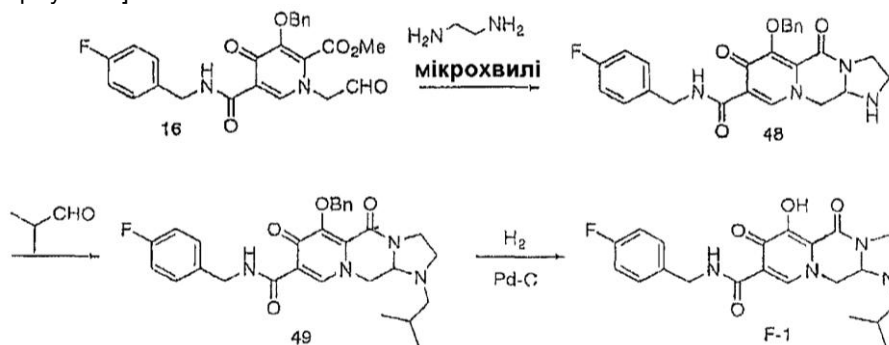
ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,54-1,75 (4H, м), 2,80 (3H, с), 2,30-3,04 (8H, м), 4,45 (2H, м), 4,52 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,75 (1H, д, J=13,2 Гц), 6,91 (1H, т, J=5,6 Гц), 7,16 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,36 (2H, м), 8,61 (1H, с), 10,41 (1H, т, J=5,6 Гц), 12,58 (1H, с).

Приклад С-21)

5-Гідрокси-2-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9а,10-гексагідро-2Н-1-окса-4а,8а-діазаантрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

ЯМР (CDCl₃) δ: 1,27 (3Н, д, J=6,0 Гц), 1,55-1,78 (2Н, м), 3,11 (1Н, тд, J=12,9, 3,7 Гц), 3,89-4,00 (1Н, м), 4,16 (1Н, дд, J=13,8, 3,9 Гц), 4,34 (1Н, дд, J=13,8, 3,9 Гц), 4,60 (2Н, д, J=6,0 Гц), 4,71 (1Н, ддд, J=13,5, 4,8, 1,8 Гц), 5,08 (1Н, т, J=3,9 Гц),

[Хімічна формула 59]



1) У відповідності до способу синтезу сполуки 17-1, сирий очищений продукт (503 мг) сполуки 48 одержують з виходом 82% із сполуки 16 (600 мг).

2) До розчину сполуки 48 (100 мг, 0,22 ммоль), ізобутирального альдегіду (39 мкл, 0,432 ммоль) та оцтової кислоти (25 мкл, 0,432 ммоль) в дихлорметані (4 мл) додають натрію триацетоксиборгідрид (92 мг, 0,432 ммоль) при охолодженні на льоду, і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Додатково додають ізобутирального альдегіду (20 мкл) та натрію триацетоксиборгідрид (46 мг), і суміш перемішують протягом 30 хв. До реакційного розчину додають воду, одержану суміш екстрагують хлороформом та органічну фракцію промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату. Після висушування розчинник відганяють при зниженому тиску та одержану суміш очищують хроматографією на колонці з силікагелем. Сполуку 49 (87 мг) одержують у вигляді безбарвних кристалів з виходом 78%.

1Н-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,96 (3Н, д, J=6,6 Гц), 0,97 (3Н, д, J=6,3 Гц), 1,72-1,86 (1Н, м), 2,25-2,41 (2Н, м), 2,47-2,58 (1Н, м), 3,39-3,46 (1Н, м), 3,69-3,76 (2Н, м), 3,85-3,93 (1Н, м), 4,06 (1Н, дд, J=9,9, 2,7 Гц), 4,16-4,22 (1Н, м), 4,57 (1Н, дд, J=15,3, 5,1 Гц), 4,64 (1Н, дд, J=14,7, 5,1 Гц), 5,20 (1Н, д, J=9,9 Гц), 5,38 (1Н, д, J=9,9 Гц), 6,96-7,05 (2Н, м), 7,28-7,36 (5Н, м), 7,58-7,62 (2Н, м), 8,40 (1Н, с), 10,44 (1Н, ш с).

3) У відповідності до способу зі стадії 17) Прикладу В-1, сполуку F-1 (43 мг) одержують з виходом 64% із сполуки 49 (81 мг).

1Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 0,90 (3Н, д, J=6,4 Гц), 0,91 (3Н, д, J=6,0 Гц), 1,75-1,84 (1Н, м), 2,24-2,39 (1Н, м), 2,39-2,54 (2Н, м), 3,36-3,43 (1Н, м), 3,52-3,60 (1Н, м), 3,67-3,73 (1Н, м), 3,81-3,88 (1Н, м), 4,19-4,23 (1Н, м), 4,52 (2Н, д, J=6,0 Гц), 4,94-4,99 (1Н, м), 7,12-7,20 (2Н, м), 7,32-7,38 (2Н, м), 8,45 (1Н, с), 10,37 (1Н, т, J=2,0 Гц), 11,74 (1Н, с).

6,96-7,04 (2Н, м), 7,26-7,35 (2Н, м), 8,32 (1Н, с), 10,41 (1Н, ш с), 12,41 (1Н, ш с).

Приклад F-1)

5-Гідрокси-1-ізобутил-4,6-діоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагідро-1Н-1,3а,8а-триазациклопента[б]нафталін-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

У такий же спосіб, як описано в Прикладі F-1, синтезовані наступні сполуки за Прикладами з F-2 до F-63.

Приклад F-2)

5-Гідрокси-1-ізобутил-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триазаантрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 146-148°C.

1Н-ЯМР (DMCO-d₆) δ: 0,63 (3Н, д, J=6,6 Гц), 0,79 (3Н, д, J=6,6 Гц), 1,56-1,66 (2Н, м), 1,67-1,75 (1Н, м), 1,94-1,99 (1Н, м), 2,41-2,54 (2Н, м), 2,96-3,06 (2Н, м), 4,41-4,59 (5Н, м), 4,76-4,81 (1Н, м), 7,14-7,21 (2Н, м), 7,33-7,38 (2Н, м), 8,61 (1Н, с), 10,40 (1Н, д, J=5,8 Гц), 12,56 (1Н, с).

Приклад F-3)

1-Циклопропілметил-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триазаантрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 182-184°C.

ЯМР (DMCO-d₆) δ: 0,06 (2Н, м), 0,43 (2Н, д, 8,4 Гц), 0,80 (1Н, м), 1,66 (2Н, м), 2,28-3,30 (4Н, м), 4,40-4,50 (4Н, м), 4,52 (2Н, д, 6,0 Гц), 4,78 (2Н, м), 7,15 (2Н, т, 8,7 Гц), 7,34 (2Н, м), 8,55 (1Н, с), 10,47 (1Н, с), 12,55 (1Н, с)

Приклад F-4)

1-Циклопентилметил-5-гідрокси-6,1-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триазаантрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 184-185°C.

ЯМР (DMCO-d₆) δ: 0,88-2,10 (1Н, м), 2,60 (2Н, м), 2,95-3,28 (2Н, м), 4,38-4,53 (6Н, м), 4,82 (1Н, м), 7,15 (2Н, т, 9,0 Гц), 7,34 (2Н, м), 8,57 (1Н, с), 10,42 (1Н, с), 12,45 (1Н, с).

Приклад F-5)

5-Гідрокси-1-(4-метилсульфанілбензил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триазаантрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід (DMCO-d₆) δ: 1,51-1,56 (1Н, м), 1,69-1,74 (1Н, м), 2,42 (3Н, с), 2,55-2,62 (1Н, м), 2,80-2,84 (1Н, м), 3,00-3,08 (1Н, м), 3,32-3,36 (1Н, м), 3,93 (1Н, д, J=13,6 Гц), 4,45-4,53 (4Н, м), 4,58 (1Н, с), 4,83 (1Н,

д, J=15,2 Гц), 7,11-7,19 (6H, м), 7,33-7,40 (2H, м), 8,34 (1H, с), 10,38 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,58 (1H, с).

Приклад F-6)

1-(5-Хлор-1,3-диметил-1H-піразол-4-ілметил)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

(ДМСО-d6) δ: 1,56-1,59 (2H, м), 1,88 (3H, с), 2,37-2,45 (1H, м), 2,76-2,80 (1H, м), 3,00-3,06 (2H, м), 3,64 (3H, с), 3,87 (1H, д, J=13,2 Гц), 4,40-4,55 (5H, м), 4,97 (1H, д, J=14,4 Гц), 7,13-7,19 (2H, м), 7,33-7,38 (2H, м), 8,56 (1H, с), 10,39 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,46 (1H, с).

Приклад F-7)

5-Гідрокси-1-(3-метоксибензил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

(ДМСО-d6) δ: 1,52-1,57 (1H, м), 1,70-1,80 (1H, м), 2,60-2,68 (1H, м), 2,84-2,90 (1H, м), 3,01-3,09 (1H, м), 3,36 (1H, д, J=14,0 Гц), 3,61 (3H, с), 3,91 (1H, д, J=14,0 Гц), 4,45-4,52 (4H, м), 4,58 (1H, с), 4,76 (1H, д, J=14,8 Гц), 6,68-6,73 (2H, м), 6,77 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,13-7,19 (3H, м), 7,33-7,38 (2H, м), 8,17 (1H, с), 10,38 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,57 (1H, с).

Приклад F-8)

5-Гідрокси-1-(4-метансульфонілбензил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

(ДМСО-d6) δ: 1,54-1,58 (1H, м), 1,74-1,80 (1H, м), 2,67-1,74 (1H, м), 2,83-2,87 (1H, м), 3,05-3,12 (1H, м), 3,18 (3H, с), 3,52 (1H, д, J=14,8 Гц), 4,09 (1H, д, J=14,8 Гц), 4,46-4,52 (4H, м), 4,67 (1H, с), 4,73 (1H, д, J=14,8 Гц), 7,12-7,18 (2H, м), 7,32-7,36 (2H, м), 7,46 (2H, м), 7,80 (2H, д, J=8,0 Гц), 8,17 (1H, с), 10,37 (1H, т, J=5,8 Гц), 12,59 (1H, с).

Приклад F-9)

5-Гідрокси-1-(6-метоксипіридин-3-ілметил)-6,10-діоксо-3,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

(ДМСО-d6) δ: 1,51-1,56 (1H, м), 1,7-1,77 (1H, м), 2,58-2,66 (1H, м), 2,80-2,86 (1H, м), 3,01-3,09 (1H, м), 3,38 (1H, д, J=13,6 Гц), 3,78 (3H, с), 3,87 (1H, д, J=13,6 Гц), 4,45-4,52 (4H, м), 4,60 (1H, с), 4,82 (1H, д, J=13,6 Гц), 6,71 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,12-7,19 (2H, м), 7,33-7,38 (2H, м), 7,49 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,98 (1H, с), 8,30 (1H, с), 10,37 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,58 (1H, с).

Приклад F-10)

5-Гідрокси-1-ізобутил-3,3-диметил-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

(ДМСО-d6) δ: 0,64 (3H, д, J=6,4 Гц), 0,82 (3H, д, J=6,8 Гц), 0,90 (3H, с), 0,91 (3H, с), 1,59-1,67 (1H, м), 1,92-1,97 (1H, м), 2,11-2,15 (1H, м), 2,51-2,57 (1H, м), 2,67 (1H, д, J=12,0 Гц), 2,77 (1H, д, J=12,8 Гц), 4,13 (1H, с), 4,21 (1H, д, J=12,8 Гц), 4,47-4,59 (3H, с), 4,80 (1H, дд, J=14,4, 2,8 Гц), 7,14-7,19 (2H, м), 7,34-7,38 (2H, м), 8,66 (1H, с), 10,41 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,44 (1H, с).

Приклад F-11)

5-Гідрокси-1,3,3-триметил-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

(ДМСО-d6) δ: 0,89 (6H, с), 2,14-2,18 (1H, м), 2,24 (3H, с), 2,54-2,58 (1H, м), 2,74-2,78 (1H, с), 3,88 (1H, с), 4,21 (1H, д, J=13,2 Гц), 4,45-4,53 (3H, м), 4,72-4,76 (1H, м), 7,13-7,19 (2H, м), 7,33-7,38 (2H, м), 8,64 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,46 (1H, с).

Приклад F-12)

4-[7-(4-Фторбензилкарбамоїл)-5-гідрокси-6,10-диокси-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1,4a,8a-триаза-антрацен-1-іл]бутанової кислоти етиловий естер (CDCl3) δ: 1,23 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,70-1,79 (1H, м), 1,86-2,00 (1H, м), 2,17-2,34 (2H, м), 2,46-2,57 (1H, м), 2,61-2,77 (2H, м), 2,85-2,92 (1H, м), 3,13-3,18 (1H, м), 4,13 (2H, к, J=7,1 Гц), 4,27-4,34 (2H, м), 4,57-4,63 (3H, м), 4,66-4,73 (1H, м), 6,95-7,03 (2H, м), 7,29-7,36 (2H, м), 8,36 (1H, с), 10,48 (1H, т, J=4,8 Гц), 12,50 (1H, с).

Приклад F-13)

1-(3-Диметилкарбамоїлпропіл)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

(CDCl3) δ: 1,62-1,82 (3H, м), 1,83-2,00 (1H, м), 2,10-2,35 (2H, м), 2,57-2,65 (2H, м), 2,75-2,96 (2H, м), 2,92 (3H, с), 2,96 (3H, с), 3,07-3,14 (1H, м), 4,23-4,30 (2H, м), 4,60 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,68 (1H, дд, J=13,2, 4,5 Гц), 5,12 (1H, д, J=12,6 Гц), 6,95-7,02 (2H, м), 7,28-7,35 (2H, м), 8,42 (1H, с), 10,54 (1H, т, J=5,4 Гц), 12,51 (1H, с).

Приклад F-14)

5-Гідрокси-1-(4-морфолін-4-іл-4-оксобутил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

(CDCl3) δ: 1,61-1,83 (3H, м), 1,84-2,00 (1H, м), 2,12-2,23 (1H, м), 2,25-2,36 (1H, м), 2,56-2,64 (2H, м), 2,75-2,95 (2H, м), 3,09-3,15 (1H, м), 3,37 (2H, т, J=4,8 Гц), 3,61-3,66 (6H, м), 4,26-4,32 (2H, м), 4,59 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,68 (1H, дд, J=13,2, 4,5 Гц), 4,95-5,01 (1H, м), 6,95-7,03 (2H, м), 7,28-7,35 (2H, м), 8,40 (1H, с), 10,52 (1H, т, J=5,7 Гц), 12,51 (1H, с).

Приклад F-15)

5-Гідрокси-1-метил-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 252-253°C.

(ДМСО-d6) δ: 1,56-1,75 (2H, м), 2,22 (3H, с), 2,50-2,55 (1H, м), 2,90-3,10 (2H, м), 4,17 (1H, ш с), 4,39-4,42 (2H, м), 4,52 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,74-4,78 (1H, м), 7,13-7,17 (2H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 8,61 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,54 (1H, с).

Приклад F-16)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-тіофен-3-ілметил-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 242-243°C.

(ДМСО-d6) δ: 1,52-1,73 (2H, м), 2,59-2,62 (1H, м), 2,87-3,03 (2H, м), 3,52 (1H, д, J=13,6 Гц), 3,90 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,40-4,56 (5H, м), 4,83-4,90 (1H, м), 6,92 (1H, д, J=5,2 Гц), 7,13-7,17 (2H, м), 7,28-7,37 (3H, м), 7,42-7,44 (1H, м), 8,46 (1H, с), 10,39 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,58 (1H, с).

Приклад F-17)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-тіазол-2-ілметил-1,2,3,4,6,9,9a,10-октагідро-1,4a,8a-триаза-

антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід.
Температура плавлення 214-215°C.

(ДМСО-d6) δ : 1,54-1,72 (2H, м), 2,75-2,81 (1H, м), 2,95-3,07 (2H, м), 3,80 (1H, д, J=16,0 Гц), 4,37 (1H, д, J=16,4 Гц), 4,44-4,51 (4H, м), 4,69 (1H, ш с), 4,89-4,93 (1H, м), 7,13-7,17 (2H, м), 7,32-7,35 (2H, м), 7,55 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,69 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,37 (1H, с), 10,36 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,50 (1H, с).

Приклад F-18)

5-Гідрокси-(3-метилсульфаніл-пропіл)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід.
Температура плавлення: 162-164°C.

(ДМСО-d6) δ : 1,50-1,82 (4H, м), 2,27 (3H, с), 2,32-2,44 (3H, м), 2,60-2,82 (2H, м), 3,00-3,14 (2H, м), 4,37-4,59 (5H, м), 4,75-4,79 (1H, м), 7,13-7,17 (2H, м), 7,33-7,35 (2H, м), 8,60 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,57 (1H, с).

Приклад F-19)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-піридин-4-ілметил-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід.
Температура плавлення: 180-183°C.

(ДМСО-d6) δ : 1,52-1,76 (2H, м), 2,62-2,80 (2H, м), 3,01-3,07 (1H, м), 3,42 (1H, д, J=15,2 Гц), 4,05 (1H, д, J=15,2 Гц), 4,49-4,50 (4H, м), 4,64 (1H, ш с), 4,78-4,81 (1H, м), 7,12-7,21 (4H, м), 7,32-7,36 (2H, м), 8,33 (1H, с), 8,42 (2H, д, J=4,4 Гц), 10,39 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,55 (1H, с).

Приклад F-20)

1-Циклогексилметил-3-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 201-202°C.

(ДМСО-d6) δ : 0,56-0,59 (1H, м), 0,87-0,84 (1H, м), 1,02-1,13 (3H, м), 1,23-1,29 (1H, м), 1,49-1,70 (6H, м), 1,92-1,97 (1H, м), 2,52-2,55 (1H, м), 2,96-3,03 (2H, м), 4,40-4,43 (3H, м), 4,52 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,73-4,77 (1H, м), 7,12-7,16 (2H, м), 7,32-7,36 (2H, м), 8,59 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=5,2 Гц), 12,58 (1H, с).

Приклад F-21)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-піридин-2-ілметил-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід.
Температура плавлення: 216-219°C.

(ДМСО-d6) δ : 1,52-1,76 (2H, м), 2,66-2,80 (1H, м), 2,90-3,07 (2H, м), 3,67 (1H, д, J=15,2 Гц), 4,01 (1H, д, J=13,2 Гц), 4,37-4,97 (4H, м), 4,62 (1H, ш с), 4,85-4,88 (1H, м), 7,07-7,25 (4H, м), 7,33-7,36 (2H, м), 7,64-7,68 (1H, м), 8,26 (1H, с), 8,45 (1H, с), 10,36 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,57 (1H, с).

Приклад F-22)

1-(2-Етил-бутил)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід.
Температура плавлення: 137-140°C.

(ДМСО-d6) δ : 0,62 (3H, т, J=7,2 Гц), 0,77 (3H, т, J=7,2 Гц), 0,99-1,30 (5H, м), 1,57-1,71 (2H, м), 1,97-2,02 (1H, м), 2,44-2,58 (2H, м), 3,02-3,32 (2H, м), 4,34-4,57 (5H, м), 4,78-4,82 (1H, м), 7,13-7,17 (2H, м), 7,32-7,36 (2H, м), 8,60 (1H, с), 10,39 (1H, т, J=5,2 Гц), 12,64 (1H, с).

Приклад F-23)

5-Гідрокси-1-(2-морфолін-4-ілетил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід.
Температура плавлення: 254-256°C.

(ДМСО-d6) δ : 1,55-1,68 (2H, м), 2,28-2,39 (8H, м), 2,59-2,65 (1H, м), 2,82-3,09 (3H, м), 3,33-3,58 (5H, м), 4,34-4,50 (3H, м), 4,52 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,79-4,84 (1H, м), 7,12-7,17 (2H, м), 7,32-7,36 (2H, м), 8,52 (1H, с), 10,45 (1H, т, J=5,2 Гц), 12,55 (1H, с).

Приклад F-24)

1-Гідрокси-6-метил-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклогепта[б]нафталін-3-карбонової кислоти 4-фторбензиламід.

Температура плавлення: 255°C.

(ДМСО-d6) δ : 1,48-1,55 (1H, м), 1,67-1,80 (3H, м), 2,29 (3H, с), 2,75-2,80 (2H, м), 3,23-3,31 (1H, м), 4,07-4,09 (1H, м), 4,36-4,40 (1H, м), 4,45-4,59 (3H, м), 4,68-4,69 (1H, м), 7,13-7,17 (2H, м), 7,30-7,37 (2H, м), 8,50 (1H, с), 10,42 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,42 (1H, с).

Приклад F-25)

1-Гідрокси-6-ізобутил-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклогепта[б]нафталін-3-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 221-223°C.

(ДМСО-d6) δ : 0,81 (3H, д, J=6,8 Гц), 0,84 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,46-1,78 (5H, м), 2,36-2,54 (2H, м), 2,27-2,93 (2H, м), 3,17-3,23 (1H, м), 4,03-4,06 (1H, м), 4,32-4,56 (4H, м), 4,82-4,85 (1H, м), 7,13-7,17 (2H, м), 7,30-7,37 (2H, м), 8,48 (1H, с), 10,42 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,53 (1H, с).

Приклад F-26)

6-Циклопропілметил-1-гідрокси-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклогепта[б]нафталін-3-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 213°C.

(ДМСО-d6) δ : 0,15-0,26 (2H, м), 0,46-0,48 (2H, м), 0,86-1,06 (1H, м), 1,46-1,76 (4H, м), 2,45-2,65 (1H, м), 2,68-2,83 (1H, м), 2,91-2,98 (2H, м), 3,17-3,26 (1H, м), 4,08-4,14 (1H, м), 4,43-4,45 (2H, м), 4,54 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,89-4,9,1 (1H, м), 7,15-7,19 (2H, м), 7,35-7,39 (2H, м), 8,50 (1H, с), 10,47 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,52 (1H, с).

Приклад F-27)

1-Фуран-2-ілметил-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід.
Температура плавлення: 193-197°C.

(ДМСО-d6) δ : 1,67 (2H, м), 2,61 (1H, с), 2,93 (2H, м), 3,75 (1H, д, J=14,8 Гц), 3,84 (1H, д, J=14,8 Гц), 4,34-4,47 (3H, м), 4,52 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,96 (1H, д, J=14,8 Гц), 6,36 (2H, с), 7,16 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,35 (2H, м), 7,59 (1H, с), 8,97 (1H, с), 10,43 (1H, с), 12,51 (1H, с).

Приклад F-28)

1-(4-Диметиламіно-бензил)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід.
Температура плавлення: 221-223°C.

(ДМСО-d6) δ : 1,55-1,99 (2H, м), 2,87 (6H, с), 2,87-3,06 (4H, м), 3,80 (1H, д, J=14,0 Гц), 4,50 (5H, м), 4,83 (1H, д, J=14,0 Гц), 6,58 (2H, д, J=9,6 Гц),

6,98 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,15 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,35 (2H, м), 8,31 (1H, с), 10,39 (1H, с), 12,58 (1H, с).

Приклад F-29)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-(4-трифторметил-бензил)-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 273-277°C.

(ДМСО-d6) δ: 1,52-1,70 (2H, м), 2,63-8,04 (3H, м), 3,50 (1H, д, J=14,8 Гц), 4,10 (1H, д, J=14,8 Гц), 4,54 (5H, м), 4,79 (1H, д, J=14,8 Гц), 7,14 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,33 (2H, м), 7,55 (2H, д, J=6,8 Гц), 7,61 (2H, д, J=8,0 Гц), 8,22 (1H, с), 10,40 (1H, с), 12,56 (1H, с).

Приклад F-30)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-піридин-3-ілметил-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 210-212°C.

(ДМСО-d6) δ: 1,51-1,76 (2H, м), 2,63 (1H, т, J=12,8 Гц), 2,80 (1H, д, J=12,0 Гц), 3,07 (1H, т, J=12,8 Гц), 3,44 (1H, д, J=13,2 Гц), 4,00 (1H, д, 14,0 Гц), 4,47 (4H, м), 4,62 (1H, с), 4,84 (1H, д, J=14,0 Гц), 7,16 (2H, т, J=8,8 Гц), 7,33 (2H, м), 7,58 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,30 (1H, с), 8,45 (2H, с), 10,41 (1H, с), 12,57 (1H, с).

Приклад F-31)

1-(2-Хлор-6-фтор-бензил)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 213-215°C.

(ДМСО-d6) δ: 1,58 (2H, 2H), 2,55-3,09 (3H, м), 3,45 (1H, д, J=12,4 Гц), 4,16 (1H, д, J=12,4 Гц), 4,40-4,58 (4H, м), 5,12 (1H, д, J=14,4 Гц), 7,15-7,38 (7H, м), 8,66 (1H, с), 10,41 (1H, т, J=6,4 Гц), 12,46 (1H, с).

Приклад F-32)

5-Гідрокси-1-(4-метокси-бензил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 191-193°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ: 1,50-1,77 (2H, м), 2,58-3,06 (3H, м), 3,68 (3H, с), 3,88 (1H, д, J=13,6 Гц), 4,41-4,55 (4H, м), 4,80 (2H, д, J=14,4 Гц), 6,80 (2H, д, J=8,8 Гц), 7,09 (2H, д, J=8,4 Гц), 7,15 (2H, т, J=S, 8 Гц), 7,35 (2H, м), 8,28 (1H, с), 10,48 (1H, с), 12,58 (1H, с).

Приклад F-33)

1-(3,5-Біс-трифторметил-бензил)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 275-277°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ: 1,58-1,88 (2H, м), 2,51-3,14 (3H, м), 3,33-4,10 (3H, м), 4,51 (2H, м), 4,73 (1H, м), 7,15 (2H, м), 7,34 (2H, м), 7,82-7,93 (4H, м), 10,31 (1H, с), 12,57 (1H, с).

Приклад F-34)

1-(4-Диетиламіно-бензил)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 182°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ: 1,04 (6H, т, J=6,8 Гц), 1,50-1,69 (2H, м), 2,55-3,05 (3H, м), 3,26 (4H, к, J=7, 2 Гц), 3,80 (1H, д, J=13,6 Гц), 4,44-4,57 (4H, м), 4,91 (1H, д, J=12,4 Гц), 6,52 (2H, д, J=8,8 Гц), 6,94 (2H,

д, J=8,4 Гц), 7,15 (2H, т, J=8,4 Гц), 7,35 (2H, м), 8,46 (1H, с), 10,41 (1H, с), 12,60 (1H, с).

Приклад F-35)

5-Гідрокси-1-((Е)-2-метил-бут-2-еніл)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 175-177°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ: 1,35 (3H, с), 1,51 (3H, д, J=6,0 Гц), 1,52-1,69 (3H, м), 2,60-3,15 (3H, м), 4,31-4,52 (5H, м), 4,67-4,76 (1H, м), 5,30-5,40 (1H, м), 7,15 (2H, т, J=8,4 Гц), 7,28-43 (2H, м), 8,46 (1H, с), 10,39 (1H, ш с), 12,60 (1H, с).

Приклад F-36)

1-(3-Диметиламіно-2-метил-пропіл)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

ЯМР (ДМСО-d6) δ: 0,63-0,68 (2H, м), 1,57-1,82 (3H, м), 2,11-2,49 (10H, м), 2,98-3,11 (2H, м), 4,41-4,54 (5H, м), 4,73-4,80 (1H, м), 7,14-7,18 (2H, м), 7,31-7,38 (2H, м), 8,58 (1H, с), 10,40 (1H, с), 12,57 (1H, с).

Приклад F-37)

1-(3,3-Диметил-бутил)-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 175-177°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ: 1,19-1,36 (2H, м), 1,57-1,70 (2H, м), 2,23-2,30 (1H, м), 2,51-2,69 (2H, м), 2,97-3,04 (2H, м), 4,42-4,54 (5H, м), 4,78 (1H, д, J=14,0 Гц), 7,13-7,17 (2H, м), 7,33-7,36 (2H, м), 8,63 (1H, с), 10,39 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,56 (1H, с).

Приклад F-38)

1-Етил-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 221°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ: 0,94 (3H, т, J=6,8 Гц), 1,56-1,71 (2H, м), 2,45-2,50 (1H, м), 2,59-2,76 (2H, м), 2,96-3,03 (2H, м), 4,40-4,44 (3H, м), 4,52 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,77-4,82 (1H, м), 7,14-7,18 (2H, м), 7,34-7,38 (2H, м), 8,62 (1H, с), 10,41 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,59 (1H, с).

Приклад F-39)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-(2-оксо-пропіл)-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 244-246°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ: 1,54-1,61 (1H, м), 1,67-1,76 (1H, м), 2,22 (3H, с), 2,50-2,56 (1H, м), 2,91-3,02 (2H, м), 4,18 (1H, с), 4,38-4,45 (2H, м), 4,52 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,76 (1H, д, J=14,4 Гц), 7,13-7,18 (2H, м), 7,34-7,37 (2H, м), 8,61 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,54 (1H, с).

Приклад F-40)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-(4,4,4-трифтор-бутил)-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 220°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ: 1,53-1,62 (2H, м), 1,67-1,75 (1H, м), 2,07-2,18 (2H, м), 2,40-2,47 (1H, м), 2,64-2,78 (2H, м), 2,96-3,04 (2H, м), 4,42-4,49 (2H, м), 4,53 (2H, д, J=5,2 Гц), 4,74 (1H, д, J=12,8 Гц), 7,13-7,17 (2H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 8,61 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,57 (1H, с).

Приклад F-41)

5-Гідрокси-1-(3-метил-бутил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 151°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,78 (6H, дд, J=7,6, 16,2 Гц), 1,21-1,28 (2H, м), 1,41-1,48 (1H, м), 1,56-1,71 (2H, м), 2,22-2,31 (1H, м), 2,51-2,59 (1H, м), 2,66-2,73 (1H, м), 2,96-3,05 (2H, м), 4,41-4,55 (5H, м), 4,80 (1H, д, J=13, 2 Гц), 7,13-7,18 (2H, м), 7,33-7,37 (2H, м), 8,64 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,57 (1H, с).

Приклад F-42)

5-Гідрокси-1-ізобутил-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 180-182°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,62 (3H, д, J=6,0 Гц), 0,78 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,55-1,69 (3H, м), 1,93-1,99 (1H, м), 2,97-3,08 (2H, м), 4,39-4,46 (3H, м), 4,59-4,64 (2H, м), 4,75-4,81 (1H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,27-7,34 (1H, м), 7,47-7,53 (1H, м), 8,59 (1H, с), 10,44 (1H, с), 12,57 (1H, с).

Приклад F-43)

1-Циклопропілметил-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 189-192°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,00-0,10 (2H, м), 0,35-0,41 (2H, м), 0,70-0,77 (1H, м), 1,57-1,69 (2H, м), 2,52-2,65 (1H, м), 2,67-2,85 (1H, м), 2,91-2,99 (1H, м), 4,30-4,41 (2H, м), 4,48-4,52 (2H, м), 4,71-4,80 (1H, м), 7,06-7,10 (1H, м), 7,18-7,22 (1H, м), 7,36-7,40 (1H, м), 8,52 (1H, с), 10,30 (1H, с), 12,26 (1H, с).

Приклад F-44)

1-Фуран-2-ілметил-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 190-192°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,56-1,68 (2H, м), 2,54-2,63 (1H, м), 2,89-2,99 (2H, м), 3,80 (2H, дд, J=18,4, 33,2 Гц), 4,37-4,51 (3H, м), 4,62 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,97 (1H, д, J=15, 2 Гц), 6,39 (2H, с), 7,18-7,22 (1H, м), 7,31-7,34 (1H, м), 7,48-7,51 (1H, м), 7,58 (1H, с), 8,64 (1H, с), 10,45 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,55 (1H, с).

Приклад F-45)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-тіазол-2-ілметил-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 217-219°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,59-1,74 (2H, м), 2,76-2,83 (1H, м), 2,97-3,08 (2H, м), 3,90 (1H, д, J=16,0 Гц), 4,36 (1H, д, J=16,0 Гц), 4,45-4,69 (5H, м), 4,89 (1H, д, J=14,8 Гц), 7,18-7,22 (1H, м), 7,28-7,31 (1H, м), 7,47-7,53 (1H, м), 7,54 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,68 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,34 (1H, с), 10,40 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,52 (1H, с).

Приклад F-46)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-піридин-2-ілметил-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 190-193°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,54-1,61 (1H, м), 1,69-1,75 (1H, м), 2,66-2,74 (1H, м), 2,91-3,08 (2H, м), 3,68 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,02 (1H, д, J=14,8 Гц), 4,40-4,67

(5H, м), 4,85 (1H, д, J=12,4 Гц), 7,16-7,35 (3H, м), 7,46-7,52 (1H, м), 7,61-7,69 (1H, м), 8,20 (1H, с), 8,43-8,47 (1H, м), 10,41 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,58 (1H, с).

Приклад F-47)

5-Гідрокси-1-ізобутил-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 194°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,62 (3H, д, J=6,4 Гц), 0,78 (3H, д, J=6, 4 Гц), 1,55-1,69 (3H, м), 1,93-1,99 (1H, м), 2,97-3,08 (2H, м), 4,39-4,46 (3H, м), 4,50-4,59 (2H, м), 4,77 (1H, д, J=14,4 Гц), 7,03-7,09 (1H, м), 7,20-7,28 (1H, м), 7,36-7,43 (1H, м), 8,59 (1H, с), 10,39 (1H, с), 12,56 (1H, с).

Приклад F-48)

1-Циклопропілметил-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 169-171°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,00-0,10 (2H, м), 0,42-0,44 (2H, м), 0,77-0,81 (1H, м), 1,69-1,74 (2H, м), 2,27-2,32 (1H, м), 2,62-2,72 (1H, м), 3,05-3,12 (1H, м), 4,30-4,58 (5H, м), 4,69 (1H, д, J=14,8 Гц), 7,03-7,11 (1H, м), 1,22-1,26 (1H, м), 7,37-7,40 (1H, м), 8,62 (1H, с), 10,40 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,57 (1H, с).

Приклад F-49)

1-Фуран-2-ілметил-5-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифторбензиламід. Температура плавлення: 186-188°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,55-1,68 (2H, м), 2,55-2,64 (1H, м), 2,88-2,99 (2H, м), 3,80 (2H, дд, J=15,6, 34,8 Гц), 4,36-4,56 (5H, м), 4,97 (1H, д, J=16,0 Гц), 6,39 (2H, с), 7,05-7,08 (1H, м), 7,21-7,26 (1H, м), 7,37-7,44 (1H, м), 7,58 (1H, с), 8,64 (1H, с), 10,38 (1H, т, J=5,6 Гц), 12,53 (1H, с).

Приклад F-50)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-тіазол-2-ілметил-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 168-170°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,59-1,74 (2H, м), 2,76-2,83 (1H, м), 2,97-3,08 (2H, м), 3,89 (1H, д, J=16, 4 Гц), 4,36 (1H, д, J=16,0 Гц), 4,44-4,55 (4H, м), 4,69 (1H, с), 4,89 (1H, д, J=14,8 Гц), 7,03-7,09 (1H, м), 7,20-7,27 (1H, м), 7,34-7,41 (1H, м), 7,54 (1H, д, J=3,2 Гц), 7,68 (1H, д, J=3,2 Гц), 8,34 (1H, с), 10,35 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,50 (1H, с).

Приклад F-51)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-1-піридин-2-ілметил-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 200-203°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,54-1,61 (1H, м), 1,69-1,78 (1H, м), 2,71-2,79 (1H, м), 2,91-3,09 (2H, м), 3,72 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,07 (1H, д, J=14,4 Гц), 4,44-4,54 (4H, м), 4,70 (1H, с), 4,82 (1H, д, J=14,4 Гц), 7,04-7,10 (1H, м), 7,21-7,42 (4H, м), 7,74-7,80 (1H, м), 8,17 (1H, с), 8,47-8,49 (1H, м), 10,35 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,57 (1H, с).

Приклад F-52)

1-Гідрокси-6-метил-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-

циклопента[б]нафталін-3-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 230-231°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,47-1,53 (1H, м), 1,62-1,78 (3H, м), 2,29 (3H, с), 2,77-2,81 (2H, м), 4,05-4,10 (1H, м), 4,35-4,40 (1H, м), 4,54-4,64 (3H, м), 4 70 (1H, с), 7,18-7,22 (1H, м), 7,30-7,34 (1H, м), 7,47-7,52 (1H, м), 8,49 (1H, с), 10,47 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,44 (1H, с).

Приклад F-53)

1-Гідрокси-6-ізобутил-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклопента[б]нафталін-3-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 215-216°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,83 (6H, дд, J=6,8, 13,6 Гц), 1,45-1,80 (5H, м), 2,36-2,41 (1H, м), 2,77-2,93 (2H, м), 3,17-3,24 (1H, м), 4,02-4,09 (1H, м), 4,32-4,40 (2H, м), 4 61 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,82-4,84 (1H, м), 7,18-7,22 (1H, м), 7,30-7,33 (1H, м), 7,48-7 51 (1H, м), 8,47 (1H, с), 10,48 (1H, т, J=6 0 Гц), 12,55 (1H, с).

Приклад F-54)

6-Циклопропілметил-1-гідрокси-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклопента[б]нафталін-3-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 212°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,00-0,10 (2H, м), 0,40-45 (2H, м), 0,80-0,87 (1H, м), 1,45-1,77 (3H, м), 2,64-2,69 (1H, м), 2,85-2,95 (2H, м), 3,13-3,20 (1H, м), 4,03-4,09 (1H, м), 4,36-4,40 (2H, м), 4,59 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,84-4,86 (1H, м), 7,16-7,20 (1H, м), 7 28-7,32 (1H, м), 7,46-7,50 (1H, м), 8,45 (1H, с), 10,46 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,50 (1H, с).

Приклад F-55)

6-Фуран-2-ілметил-1-гідрокси-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклопента[б]нафталін-3-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 189-190°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,48-1,63 (3H, м), 1,70-1,77 (1H, м), 2,79-2,83 (2H, м), 3,90 (2H, дд, J=14,8, 39,6 Гц), 4,05-4,11 (1H, м), 4,40-4,51 (2H, м), 4,61 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,89-4,91 (1H, м), 6,30-6,33 (1H, м), 6,38-6,40 (1H, м), 7,18-7,22 (1H, м), 7,30-7,34 (1H, м), 7,48-7,53 (1H, м), 7,57 (1H, с), 8,45 (1H, с), 10,45 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,44 (1H, с).

Приклад F-56)

1-Гідрокси-6-метил-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклопента[б]нафталін-3 -карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 241°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,47-1,53 (1H, м), 1,62-1,78 (3H, м), 2,29 (3H, с), 2,77-2,81 (2H, м), 4,05-4,10 (1H, м), 4,35-4,40 (1H, м), 4,53-4,61 (3H, м), 4,69 (1H, с), 7,03-7,08 (1H, м), 7,20-7,27 (1H, м), 7,37-7,43 (1H, м), 8,49 (1H, с), 10,42 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,43 (1H, с).

Приклад F-57)

1-Гідрокси-6-ізобутил-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклопента[б]нафталін-3 -карбонової кислоти 2,4-

дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 203°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,82 (6H, дд, J=6,4, 13,2 Гц), 1,45-1,80 (5H, м), 2,36-2,42 (1H, м), 2,77-2,93 (2H, м), 3,15-3,23 (1H, м), 4,02-4,08 (1H, м), 4,32-4,41 (2H, м), 4,54 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,82-4,84 (1H, м), 7,02-7,09 (1H, м), 7,20-7,27 (1H, м), 7,36-7,43 (1H, м), 8,47 (1H, с), 10,41 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,54 (1H, с).

Приклад F-58)

6-Циклопропілметил-1-гідрокси-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклопента[б]нафталін-3-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 182-183°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 0,00-0,10 (2H, м), 0,40-45 (2H, м), 0,80-0,87 (1H, м), 1,43-1,77 (3H, м), 2,60-2,69 (1H, м), 2,85-2,95 (2H, м), 3,11-3,19 (1H, м), 4,00-4,06 (1H, м), 4,36-4,40 (2H, м), 4,51 (2H, д, J=5,6 Гц), 4,83-4,87 (1H, м), 7,00-7,07 (1H, м), 7,16-7,23 (1H, м), 7,34-7,38 (1H, м), 8,44 (1H, с), 10,39 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,47 (1H, с).

Приклад F-59)

6-Фуран-2-ілметил-1-гідрокси-2,11-діоксо-2,5а,6,7,8,9,10,11-октагідро-5H-4а,6,10а-триаза-циклопента[б]нафталін-3-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 171-173°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,47-1,64 (3H, м), 1,70-1,77 (1H, м), 2,79-2,83 (2H, м), 3,90 (2H, дд, J=15,6, 39,6 Гц), 4,05-4,11 (1H, м), 4,41-4,57 (4H, м), 4,90-4,92 (1H, м), 6,30-6,33 (1H, м), 6,38-6,40 (1H, м), 7,03-7,09 (1H, м), 7,20-7,27 (1H, м), 7,37-7,45 (1H, м), 7,57 (1H, с), 8,44 (1H, с), 10,41 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,43 (1H, с).

Приклад F-60)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-3,4,6,9,9а,10-гексагідро-2H-1-окса-4а,8а-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 276°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,60-1,68 (1H, м), 1,77-1,84 (1H, м), 3,85-3,93 (1H, м), 4,03-4,07 (1H, м), 4,43-4,62 (5H, м), 5,28 (1H, с), 7,17-7,22 (1H, м), 7,29-7,34 (1H, м), 7,47-7,52 (1H, м), 8,49 (1H, с), 10,41 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,48 (1H, с).

Приклад F-61)

5-Гідрокси-6,10-діоксо-3,4,6,9,9а,10-гексагідро-2H-1-окса-4а,8а-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 258°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,60-1,69 (1H, м), 1,77-1,85 (1H, м), 3,86-3,92 (1H, м), 4,04-4,08 (1H, м), 4,43-4,55(5H, м), 5,28 (1H, с), 7,03-7,09 (1H, м), 7,21-7,27 (1H, м), 7,36-7,43 (1H, м), 8,50 (1H, с), 10,35 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,47 (1H, с).

Приклад F-62)

5-Гідрокси-1-(2-метокси-етил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 193°C.

ЯМР (ДМСО-d6) δ : 1,53-1,73 (2H, м), 2,51-2,58 (1H, м), 2,71-2,78 (1H, м), 2,81-2,87 (1H, м), 2,95-3,08 (2H, м), 3,17 (3H, с), 4,40-4,52 (3H, м), 4,62 (1H, д, J=5,6 Гц), 4,78 (1H, д, J=14,4 Гц), 7,18-7,22

(1H, м), 7,30-7,34(LH, м), 7,47-7,52 (1H, м), 8,55 (1H, с), 10,45 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,59 (1H, с).

Приклад F-63)

5-Гідрокси-1-(2-метокси-етил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 166-168°C.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,55-1,72 (2H, м), 2,51-2,58 (1H, м), 2,70-2,77 (1H, м), 2,80-2,87 (1H, м), 2,97-3,07 (2H, м), 3,18 (3H, с), 4,39-4,52 (3H, м), 4,54 (1H, д, J=5,2 Гц), 4,78 (1H, д, J=13,6 Гц), 7,03-7,09 (1H, м), 7,20-7,27 (1H, м), 7,37-7,43 (1H, м), 8,55 (1H, с), 10,40 (1H, д, J=6,0 Гц), 12,58 (1H, с).

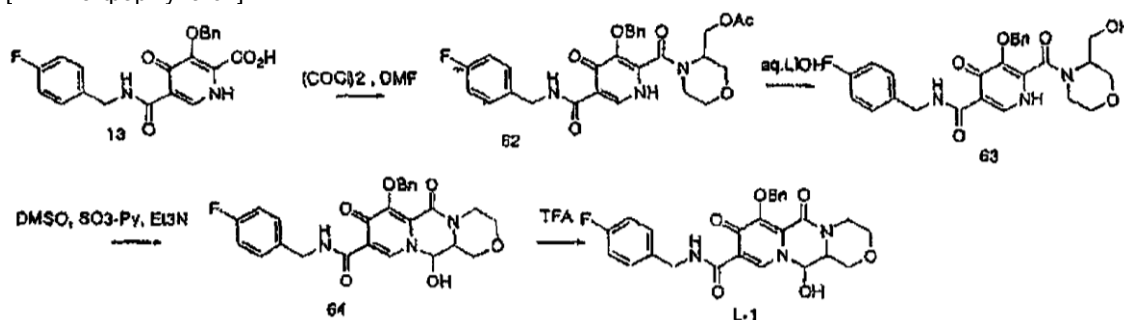
Приклад F-64)

5-Гідрокси-1-(1H-імідазол-4-ілметил)-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід (ДМСО-d₆) δ: 1,55-1,59 (1H, м), 1,64-1,70 (1H, м), 2,58-2,66 (1H, м), 2,87-2,95 (2H, м), 3,67 (1H, д, J=15,2 Гц), 3,73 (1H, д, J=15,2 Гц), 4,34 (1H, с), 4,38-4,43(1H, м), 4,47-4,54 (3H, м), 5,05 (1H, д, J=14,0 Гц), 7,00 (1H, с), 7,13-7,19 (2H, м), 7,33-7,38 (1H, м), 7,59 (1H, с), 8,55 (3H, с), 10,41(1H, т, J=5,6 Гц), 11,95 (1H, ш с), 12,59 (1H, с).

Приклад H-1)

1-Ацетил-5-гідрокси-4,6-діоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагідро-1H-1,3а,8а-триаза-циклопента[б]нафталін-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

[Хімічна формула 61]



1) До розчину сполуки 48 (120 мг, 0,26 ммоль) в метиленхлориді (1,2 мл) додають триетиламін (43 мкл, 0,31 ммоль), оцтовий ангідрид (29 мкл, 0,31 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (кат.) при кімнатній температурі, і суміш перемішують протягом 30 хв. Додатково додають триетиламін (18 мкл, 0,13 ммоль) та оцтовий ангідрид (12 мкл, 0,13 ммоль), і суміш перемішують протягом 4 год. Додають 2 н хлористоводневу кислоту, одержану суміш екстрагують хлороформом та органічну фракцію промивають водою, сушать за допомогою натрію сульфату та упарюють при зниженому тиску. Додають діізопропіловий ефір для кристалізації матеріалу, який відфільтровують з одержанням 53 (112 мг) у вигляді кристалів блідо-оранжевого кольору з виходом 86%.

2) Приклад сполуки H-1 (71 мг) одержують з виходом 82% із сполуки 53 (1,06 мг) у відповідності до способу з Прикладу B-1 17). Температура плавлення 290°C.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 2,08 (3H, с), 3,44-4,21 (5H, м), 4,51 (2H, д, 5,7 Гц), 4,93 (1H, м), 5,46-5,62 (1H, м), 7,15 (2H, т, 9,0 Гц), 7,34 (2H, м), 8,49 (1H, с), 10,40 (1H, т, 5,7 Гц), 11,48 (1H, с).

Приклад сполуки H-2 синтезують у відповідності до способу, подібного до описаного в Приклад H-1.

Приклад H-2)

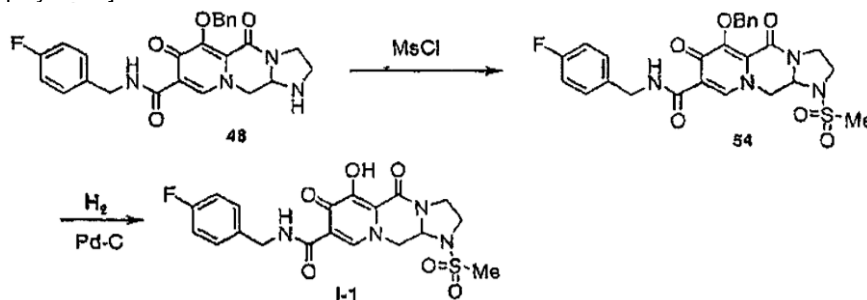
1-Ацетил-6-гідрокси-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-4-карбонової кислоти 4-фторбензиламід. Температура плавлення: 290°C.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,95 (2H, м), 2,14 (3H, с), 2,85 (2H, м), 4,45 (4H, м), 4,51 (2H, д, 5,7 Гц), 5,99 (1H, с), 7,15 (2H, т, 9,0 Гц), 7,34 (2H, м), 8,37 (1H, с), 10,46 (1H, с), 12,28 (1H, с).

Приклад I-1)

5-Гідрокси-1-метансульфоніл-4,6-діоксо-2,3,4,6,9,9а-гексагідро-1H-1,3а,8а-триаза-циклопента[б]нафталін-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

[Хімічна формула 62]



1) До розчину сполуки 48 (140 мг, 0,30 ммоль) в піридині (1,4 мл) додають метансульфонілхлорид (28 мкл, 0,36 ммоль) та 4-диметиламінопіридин (кат.) при кімнатній температурі, і суміш перемішують протягом 3 год. Далі додають 2 н хлористоводневу кислоту, одержану суміш екстрагують етилацетатом, органічну фракцію промивають водою, сушать за допомогою натрію сульфату та упарюють при зниженому тиску. Додають діізопропіловий ефір для кристалізації матеріалу, який відфільтровують з одержанням 54 (127 мг) у вигляді кристалів блідо-оранжевого кольору з виходом 78%.

2) У відповідності до способу з Прикладу В-1 (17), одержують сполуку за Прикладом Н (21 мг) з виходом 21% із сполуки 54 (123 мг). Температура плавлення: 260°C.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 3,16 (3H, c), 3,30-4,15 (5H, m), 4,45 (2H, d, 5,7 Гц), 4,27 (2H, m), 5,36 (1H, m),

7,14 (2H, t, 8,7 Гц), 7,33 (2H, m), 8,22 (1H, c), 10,53 (1H, c).

В такий же спосіб, як описано в Прикладі І-1, синтезують сполуку за Прикладом І-2.

Приклад І-2)

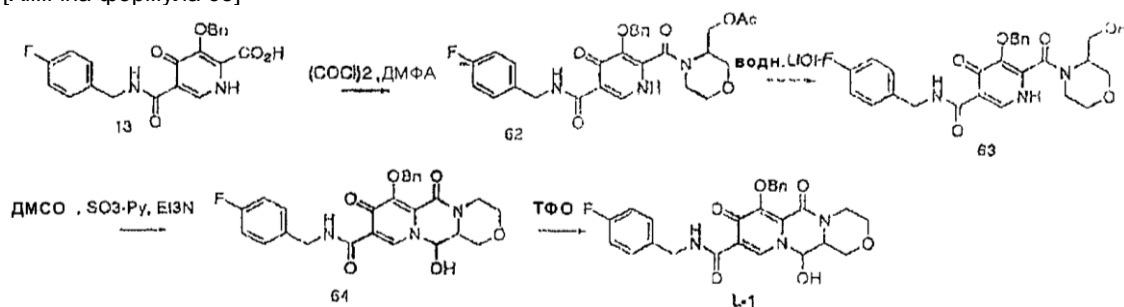
5-Гідрокси-1-метансульфоніл-6,10-діоксо-1,2,3,4,6,9,9а,10-октагідро-1,4а,8а-триаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 257-259°C.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,80-1,96 (2H, m), 3,02-3,58 (2H, m), 3,16 (3H, c), 4,76 (2H, m), 5,56 (1H, c), 7,16 (2H, t, 9,0 Гц), 7,35 (2H, m), 8,36 (1H, c), 10,39 (1H, c).

Приклад L-1)

5,9-Дигідрокси-6,10-діоксо-3,4,6,9,9а,10-гексагідро-1Н-2-окса-4а,8а-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

[Хімічна формула 65]



1) У відповідності до способу синтезу сполуки 66 одержують сполуку 62 (278 мг, 57%) із сполуки 13 (357 мг).

2) У відповідності до способу синтезу сполуки 57 одержують сполуку 63 (202 мг, 79%) із сполуки 62 (278 мг).

3) До розчину сполуки 63 (200 мг, 0,403 ммоль) в хлороформі (2 мл) додають диметилсульфоксид (286 мкл, 4,03 ммоль) і триетиламін (337 мкл, 2,42 ммоль), суміш перемішують протягом 10 хв при охолодженні на льоду, додають комплекс сірки триоксиду з піридином (321 мг, 2,02 ммоль), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. До реакційного розчину додають воду (3 мл) та хлороформ відганяють при зниженому тиску, з наступною екстракцією етилацетатом. Органічну фракцію промивають водою, сушать за допомогою безво-

дного натрію сульфату, і розчинник відганяють при зниженому тиску. Кристалічний залишок промивають етилацетатом з одержанням сполуки 64 (60 мг) з виходом 30%.

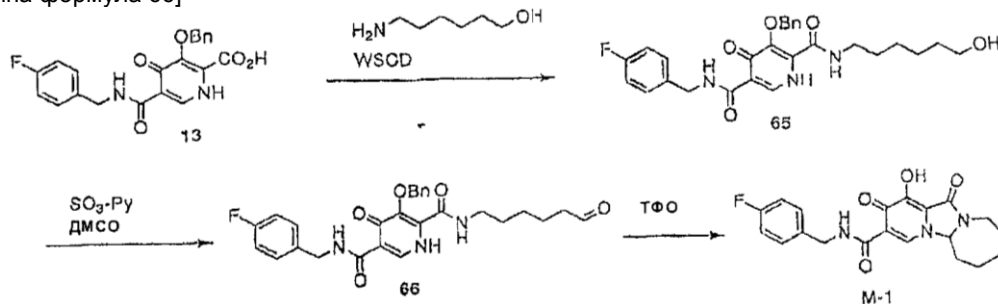
4) З використанням сполуки 64 та у відповідності до способу синтезу з Прикладу А-1, синтезують сполуку за Прикладом L-1.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 2,98-3,10 (1H, m), 3,38-3,60 (2H, m), 3,80-4,20 (5H, m), 4,40-4,65 (2H, m), 5,48 (1H, ш c), 5,85 (1H, c), 7,15 (2H, t, J=8,4 Гц), 7,33-7,37 (2H, m), 8,45 (1H, c), 8,600 H, c), 10,27-10,42 (1H, m), 12,61 (1H, ш c)

Приклад М-1)

1-Гідрокси-2,10-діоксо-2,4b,5,6,7,8,9,10-октагідро-4а,9а-діаза-бензо[а]азулон-3-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

[Хімічна формула 66]



3) У відповідності до способу синтезу сполуки 21 одержують сполуку 65 (207 мг) з виходом 24% із сполуки 13 (250 мг).

2) У відповідності до способу синтезу сполуки 64 одержують сполуку 66 (313 мг, 67%) із сполуки 65 (470 мг).

3) Далі трифтороцтову кислоту (10 мл) додають до сполуки 66 (100 мг, 0,020 ммоль), суміш перемішують при 75°C, витримуючи при цій температурі протягом 4 год. Розчинник відганяють при зниженому тиску, одержану суміш розбавляють хлороформом та додають до льодяної води. Одержану суміш промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату, 10% водним розчином лимонної кислоти та водою, сушать за допомогою безводного натрію сульфату, і розчинник відганяють при зниженому тиску. Залишок піддають хро-

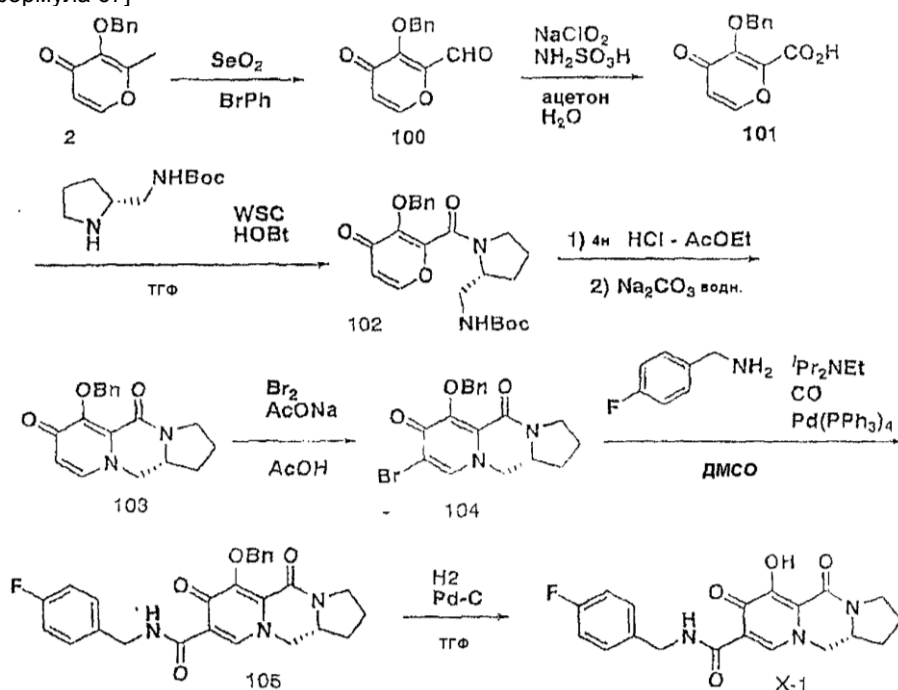
матографії на колонці з силікагелем та фракції, що елюються сумішшю хлороформом/метанол, упарюють при зниженому тиску та перекристалізують з етилацетату/діізопропілового ефіру з одержанням сполуки за Прикладом М-1 (23 мг, 16%). Температура плавлення 281-283°C.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 1,43-1,52 (2H, м), 1,62-1,83 (3H, м), 2,04-2,18 (1H, м), 2,23-2,35 (1H, м), 4,08-4,16 (1H, м), 4,48-4,53 (2H, м), 5,58-5,61 (1H, м), 7,11-7,20 (2H, м), 7,30-7,38 (2H, м), 8,29 (1H, с), 10,30-10,36 (1H, м), 12,78 (1H, ш с).

Приклад X-1)

(R)-6-Гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1,2-d]піразин-8-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

[Хімічна формула 67]



1) Селену діоксид (666 мг, 6,0 ммоль) додають до розчину сполуки 2 (216 мг, 1,0 ммоль) в бромбензолі (2 мл). Далі суміш нагрівають до 160°C та перемішують протягом 16 год. Після фільтрації крізь броммілерит розчинник випарюють. Залишок очищують хроматографією на колонці з силікагелем та фракції, що елюються з н-гексаном/EtOAc упарюють при зниженому тиску з одержанням сполуки 100 (164 мг, 71%) у вигляді жовтого масла.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 5,52 (1H, с), 6,50 (1H, д, $J=6,0$ Гц), 7,36 (5H, м), 7,74 (1H, д, $J=6,3$ Гц), 9,88 (1H, с).

2) Сульфамінову кислоту (1,50 г, 15,4 ммоль) та NaClO_2 (1,05 г, 11,6 ммоль) додають до розчину сполуки 100 (2,54 г, 11,0 ммоль) в суміші ацетону (20 мл) та води (30 мл). Далі суміш перемішують протягом 3 год. Розчинник випарюють при зниже-

ному тиску з одержанням сполуки 101 (2,18 мг, 80%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 5,11 (2H, с), 6,55 (1H, д, $J=5,4$ Гц), 7,32-7,46 (5H, м), 8,21 (3H, д, $J=5,7$ Гц).

3) (R)-2-N-BOC-Амінометилпіролідін (391 мг, 1,95 ммоль) додають до розчину сполуки 101 (400 мг, 1,62 ммоль), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлориду (373 мг, 1,95 ммоль) та 1-гідроксибензотриазолу (219 мг, 1,62 ммоль) в ТГФ (6 мл). Після перемішування протягом 16 год до суміші додають водний розчин NaHCO_3 . Суміш екстрагують етилацетатом, який промивають водним розчином NH_4Cl і сольовим розчином. Органічну фракцію сушать над магнію сульфатом. Після фільтрації розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 102 (694 мг, 100%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,46 (9H, с), 1,56-2,14 (4H, м), 3,29 (4H, м), 4,18 (1H, м), 5,24 (1H, с), 6,27 (1H,

с), 6,46 (1H, д, J=5,7 Гц), 7,35 (5H, м), 7,69 (1H, д, J=5,7 Гц).

4) Розчин сполуки 102 (694 мг, 1,95 ммоль) в HCl/EtOAc (4 моль/1,8 мл) перемішують протягом 30 хв. Розчинник видаляють при зниженому тиску, після чого розбавляють EtOH (16 мл). Насичений водний розчин NaHCO₃ додають до розчину для контролю pH на рівні 9. Суміш перемішують при 50°C, витримуючи при цій температурі протягом 2 год, потім розбавляють водою. Суміш екстрагують хлороформом, промивають сольовим розчином та сушать над магнію сульфатом. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 103 (413 мг, 68%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

¹H-ЯМР (NH₄Cl (CDCl₃)) δ: 1,54-2,22 (4H, м), 3,60 (2H, м), 3,80 (1H, т, J=12,0 Гц), 4,18 (1H, д, J=12,0 Гц), 5,15 (1H, д, J=9,9 Гц), 5,35 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,71 (1H, д, J=5,4 Гц), 7,33 (3H, м), 7,50 (1H, д, J=5,1 Гц), 7,63 (2H, д, J=7,2 Гц).

5) NaOAc (118 мг, 1,44 ммоль) та бром (0,234 мл, 2,62 ммоль) додають до розчину сполуки 103 (408 мг, 1,31 ммоль) в оцтовій кислоті (8 мл), перемішують протягом 30 мм. Далі до суміші додають водний розчин NaOH (2 M), екстрагують CH₂Cl₂, промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням сполуки 104 (390 мг, 77%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,55-2,19 (4H, м), 3,55-4,02 (5H, м), 5,12 (1H, д, J=9,6 Гц), 5,35 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,29-7,38 (3H, м), 7,61 (1H, с), 7,67 (2H, д, J=6,6 Гц).

6) Тетракістрифенілфосфін паладію (0) (77 мг, 0,067 ммоль) та N,N-діізопропілетиламін (0,29 мл, 1,67 ммоль) додають до розчин сполуки 104 (30 мг, 0,334 ммоль) в ДМСО (2,6 мл), суміш перемішують в атмосфері СО протягом 2 год при 80°C. Реакційну суміш розбавляють насиченим водним розчином NH₄Cl, після чого екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Залишок очищують хроматографією на колонці з силікагелем та фракції, які елюються метанолом/EtOAc, упарюють при зниженому тиску з одержанням сполуки 105 (115 мг, 75%) у вигляді білого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,56-2,33 (4H, м), 3,66 (2H, м), 3,90 (2H, м), 4,19 (H-1, с), 4,66 (2H, м), 5,20 (1H, д, J=9,9 Гц), 5,37 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,00 (2H, т, J=8,7 Гц), 7,33 (5H, м), 7,61 (2H, м), 8,39 (1H, м), 10,50 (1H, с).

7) Суміш сполуки 105 (11,1 мг, 0,241 ммоль) та паладію на вугіллі (10%, 22 мг) в ТГФ (8 мл) та MeOH (2 мл) перемішують в атмосфері водню протягом 3 год. Після фільтрації крізь броммілєрит розчинник видаляють при зниженому тиску з одержанням Прикладу Х-1 (57 мг, 64%) у вигляді білої твердої речовини. Температура плавлення: 274°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,56-2,25 (4H, м), 3,48-3,65 (2H, м), 4,01 (2H, м), 4,51 (2H, д, J=5,7 Гц), 4,71 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,14 (2H, т, J=9,0 Гц), 7,33 (2H, дд, J=5,7,8, 7 Гц), 8,41 (1H, с), 10,44 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,18 (1H, с).

Наступні сполуки синтезовані з використанням подібного способу Приклад Х-2)

(R)-6-Гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро-1H-піридо[1,2-a]пірол[1,2-d]піразин-8-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід. Температура плавлення: 300°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,03-2,20 (4H, м), 3,39-3,66 (2H, м), 4,02 (2H, м), 4,54 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,71 (1H, д, J=9,9 Гц), 7,06 (1H, м), 7,23 (1H, м), 7,38 (1H, м), 8,41 (1H, с), 10,43 (1H, т, J=6,0 Гц), 12,19 (1H, с).

Приклад Х-3)

(R)-6-Гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро-1H-піридо[1,2-a]пірол[1,2-d]піразин-8-карбонової кислоти 3-хлор-2-фтор-бензиламід.

Температура плавлення: 304°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 3,44-3,66 (2H, м), 4,01 (2H, м), 4,61 (2H, д, J=5,4 Гц), 4,70 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,20 (1H, м), 7,31 (1H, м), 7,49 (1H, м), 8,41 (1H, с), 10,49 (1H, т, J=5,7 Гц), 12,20 (1H, с)

Приклад Х-4)

1-Гідрокси-2,9-діоксо-2,5,6,7,8,9,10,10a-октагідро-4a,8a-діаза-антрацен-3-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід. Температура плавлення: 259°C.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 1,33-1,79 (6H, м), 2,51 (1H, м), 3,88 (1H, м), 4,12 (1H, дд, J=0,3, 14,1 Гц), 4,38 (1H, д, J=12,9 Гц), 4,53 (3H, м), 7,16 (2H, т, J=9,0 Гц), 7,34 (2H, дд, J=5,7, 8,7 Гц), 8,39 (1H, с), 10,44 (1H, т, J=6,3 Гц), 12,84 (1H, с).

В такий же спосіб, як описано в Прикладі С-21, синтезують наступні сполуки за Прикладами від Y-1 до Y-18.

Приклад Y-1)

(3S,9aS)-5-Гідрокси-3-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

Приклад Y-9)

(3R,9aR)-5-Гідрокси-3-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,90 (3H, д, J=6,9 Гц), 2,00-2,10 (1H, м), 2,70 (1H, дд, J=11,6, 13,4 Гц), 3,41 (1H, дд, J=11,2, 2,9 Гц), 4,05-4,45 (2H, м), 4,30-4,38 (1H, дд, J=4,0, 14,1 Гц), 4,63 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,65-4,75 (1H, м), 4,98 (1H, т, J=3,7 Гц), 6,80-6,84 (2H, м), 7,32-7,40 (1H, м), 8,31 (1H, с), 10,38 (1H, ш с), 12,37 (3H, с).

Приклад Y-2)

(4S,9aR)-5-Гідрокси-4-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

Приклад Y-3)

(411,9aS)-5-Гідрокси-4-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 1,42 (3H, д, J=7,0 Гц), 1,56 (1H, дд, J=2,0, 4,0 Гц), 2,19-2,30 (3H, м), 4,02 (3H, д, J=2,2 Гц), 4,05 (1H, т, J=2,3 Гц), 4,12 (1H, дд, J=6,0,13,6 Гц), 4,27 (1H, дд, J=4,2,13,4 Гц), 4,64 (2H, д, J=5,9 Гц), 4,95-5,05 (1H, м), 5,26 (2H, д,

$J=4,1,5$ 8 Гц), 6,75-6,85 (2H, м), 7,30-7,40 (1H, м), 8,30 (1H, с), 10,38 (1H, ш с), 12,45 (1H, с).

Приклад Y-4)

(2R,9aR)-5-Гідрокси-2-метоксиметил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

Приклад Y-5)

(2S,9aS)-5-Гідрокси-2-метоксиметил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,60-1,80 (2H, м), 3,09-3,21 (1H, м), 3,37 (3H, с), 3,35-3,50 (2H, м), 4,00-4,11 (1H, м), 4,24 (1H, д, $J=13,1$ Гц), 4,36 (1H, д, $J=10,1$ Гц), 4,64 (1H, д, $J=5,9$ Гц), 4,70-4,80 (1H, м), 5,12 (1H, с), 6,75-6,85 (2H, м), 7,30-7,40 (1H, м), 8,30 (1H, с), 10,38 (1H, ш с), 12,33 (1H, ш с),

Приклад Y-5)

(5aR,6aS,10aR)-1-Гідрокси-2,12-діоксо-2,5,5a,7,8,9,10,10a,11,12-декагідро-6aH-6-окса-4a,11a-діаза-нафтацен-3-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід [рацемат]

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,00-1,85 (9H, м), 2,90 (1H, т, $J=4,2$ Гц), 4,36 (1H, дд, $J=4,2, 12,9$ Гц), 4,44-4,57 (4H, м), 5,32 (1H, т, $J=3,9$ Гц), 7,03-7,09 (1H, м), 7,20-7,27 (1H, м), 7,35-7,43 (1H, м), 8,49 (1H, с), 10,34 (1H, ш с).

Приклад Y-6)

(2S,9aR)-2-Етил-5-гідрокси-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

Приклад Y-7)

(2R,9aS)-2-Етил-5-гідрокси-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ : 0,87 (3H, д, $J=5, 4$ Гц), 1,40-1,51 (3H, м), 1,75 (1H, д, $J=10,8$ Гц), 3,22 (1H, т, $J=10,2$ Гц), 3,73-3,78 (1H, м), 4,41-4,57 (4H, м), 5,29 (1H, с), 7,03-7,07 (1H, м), 7,21-7,26 (1H, м), 7,37-7,42 (1H, м), 8,50 (1H, с), 10,34 (1H, ш с), 12,48 (1H, с).

Приклад Y-10)

(2S,9aS)-5-Гідрокси-6,10-діоксо-2-феніл-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ : 1,70-1,82 (1H, м), 1,98 (1H, д, $J=9,6$ Гц), 3,49 (1H, т, $J=9,6$ Гц), 4,54-4,68 (5H, м), 4,98 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 5,51 (1H, с), 7,04-7,08 (1H, м), 7,21-7,42 (7H, м), 8,50 (1H, с), 10,38 (1H, с), 12,45 (1H, с).

Приклад Y-11)

(2S,9aS)-5-Гідрокси-2-ізопропіл-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

Приклад Y-12)

(2R,9aR)-5-Гідрокси-2-ізопропіл-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ : 0,86 (6H, дд, $J=4,8, 13,5$ Гц), 1,41-1,49 (1H, м), 1,57-1,69 (1H, м), 1,72-1,78 (1H, м), 3,20 (1H, т, $J=8,4$ Гц), 3,52-8,59 (1H, м), 4,41-4,46 (5H, м), 5,29 (1H, с), 7,01-7,08 (1H, м), 7,21-7,26 (1H, м), 7,37-7,43 (1H, м), 8,50 (1H, с), 10,35 (1H, ш с), 12,48 (1H, с).

Приклад Y-13)

(3S,9aS)-5-Гідрокси-3-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

Приклад Y-14)

(3R,9aR)-5-Гідрокси-3-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фторбензиламід

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ : 0,81 (3H, д, $J=6,6$ Гц), 1,84-1,93 (1H, м), 2,86 (1H, т, $J=12,5$ Гц), 3,48 (1H, т, $J=11,1$ Гц), 3,97-4,03 (1H, м), 4,41-4,60 (3H, м), 4,52 (2H, д, $J=5,9$ Гц), 5,20 (1H, т, $J=3,8$ Гц), 7,12-7,20 (2H, м), 7,32-7,38 (2H, м), 8,52 (1H, с), 10,36 (1H, т, $J=5,9$ Гц), 12,45 (1H, с).

Приклад Y-15)

(2R,9aS)-5-Гідрокси-2-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід

Приклад Y-16)

(2S,9aR)-5-Гідрокси-2-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 2,4-дифтор-бензиламід.

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,14 (3H, д, $J=6,0$ Гц), 1,38 (1H, м), 1,75 (1H, д, $J=13,8$ Гц), 3,18-3,29 (1H, м), 3,95-4,06 (1H, м), 4,42-4,58 (3H, м), 4,54 (2H, д, $J=5,7$ Гц), 5,30 (1H, т, $J=3,9$ Гц), 7,03-7,10 (1H, м), 7,20-7,29 (1H, м), 7,36-7,44 (1H, м), 8,50 (1H, с), 10,35 (1H, т, $J=5,7$ Гц), 12,48 (1H, с).

Приклад Y-17)

(2S,9aR)-5-Гідрокси-2-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

Приклад Y-18)

(2R,9aS)-5-Гідрокси-2-метил-6,10-діоксо-3,4,6,9,9a,10-гексагідро-2H-1-окса-4a,8a-діаза-антрацен-7-карбонової кислоти 4-фтор-бензиламід

^1H -ЯМР (DMCO-d_6) δ : 1,15 (8H, д, $J=6,0$ Гц), 1,35-1,50 (1H, м), 1,75 (1H, д, $J=12,9$ Гц), 3,23 (1H, тд, $J=13,0, 2,8$ Гц), 3,95-4,03 (1H, м), 4,41-4,59 (3H, м), 4,52 (2H, д, $J=6,0$ Гц), 5,30 (1H, т, $J=3,9$ Гц), 7,12-7,19 (2H, м), 7,32-7,38 (2H, м), 8,52 (1H, с), 10,36 (1H, т, $J=6,0$ Гц), 12,48 (1H, с).

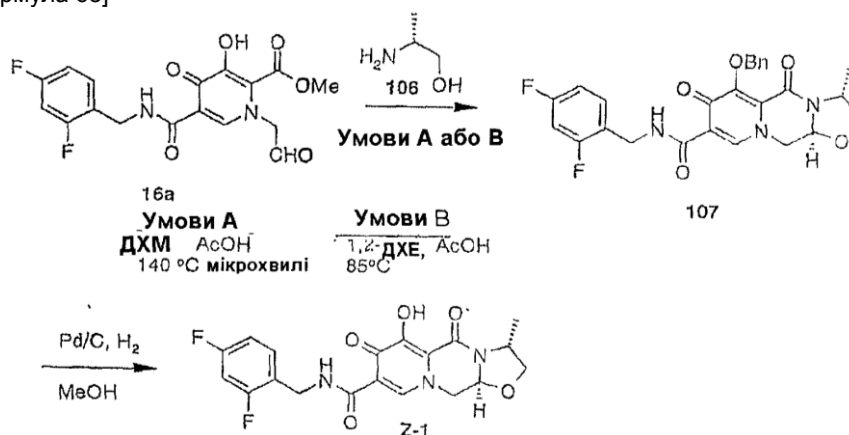
Відповідні аміноспиртові похідні, які використовують в синтезі від Y-1 до Y-18, одержують як оптично чисту версію з використанням способів, подібних до описаних нижче.

3-Аміно-2-метил-пропан-1-ол та 4-аміно-бутан-2-ол одержують у відповідності до способу Russell A, Barrow (J. Am. Chem. Soc, 1995, 317, 2479-2490). 3-Аміно-бутан-1-ол одержують у відповідності до способу P. Besse (Tetrahedron Asymmetry 10(1999) 2213-2224). 1-Аміно-пентан-3-ол, 1-аміно-4-метил-пентан-3-ол, 4-аміно-1-метокси-бутан-2-ол та 3-аміно-1-феніл-пропан-1-ол одержують у відповідності до способу, описаного в наступних літературних джерелах: опублікована патентна

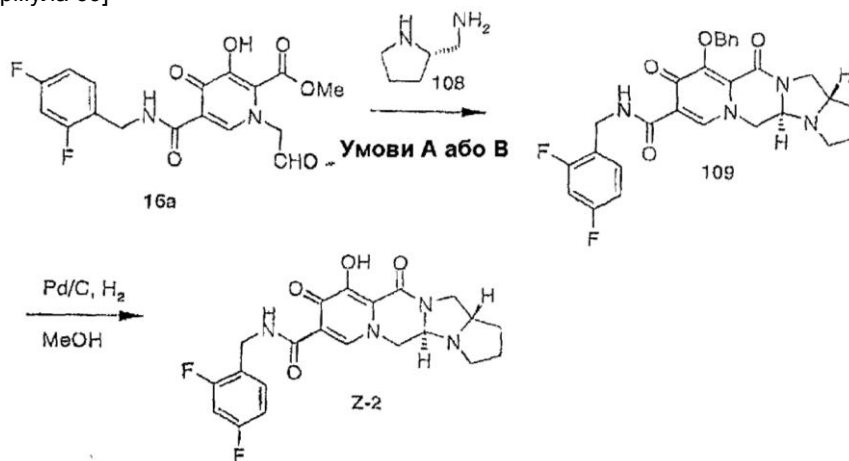
заявка США 2004133029, 08 липня 2004 р., міжнародна заявка РСТ 2002012173, 14 лютого 2002 г. Всі наведені нижче приклади передбачають енантіомерний надлишок >95% та діастереомерну чистоту >6:1, якщо не вказано інше. Сполуки, наведені в таблиці ZZ, складаються з суміші діастереомерів при вказаних стереоцентрах у співвідношеннях від 1:1 до >10:1. Стереосцентри, які утворюються в ході описаних нижче процесів, були визначені з використанням технік ЯМР, добре відомих з рівня техніки (метод 1D та 2D) та/або з використанням технік коливального кругового діроїзму. Визначення розташування стереохімічних центрів здійснювали на характерних прикладах і

тісно споріднені сполуки в деяких випадках позначали по аналогії. Наведені нижче схеми являють собою загальні вказівки щодо способів синтезу прикладів. Можливо, фахівець в даній галузі може змінити послідовність стадій або змінювати замісники для застосування описаного нижче способу і в прикладах для конструювання сполук загальної формули. Додаткові способи, відомі фахівцям в даній галузі або загально представлені в літературі, також можуть застосовуватися з метою здійснення подібних перетворень та одержання таких же сполук загальної формули або аміноспиртових та діамінових прекурсорів.

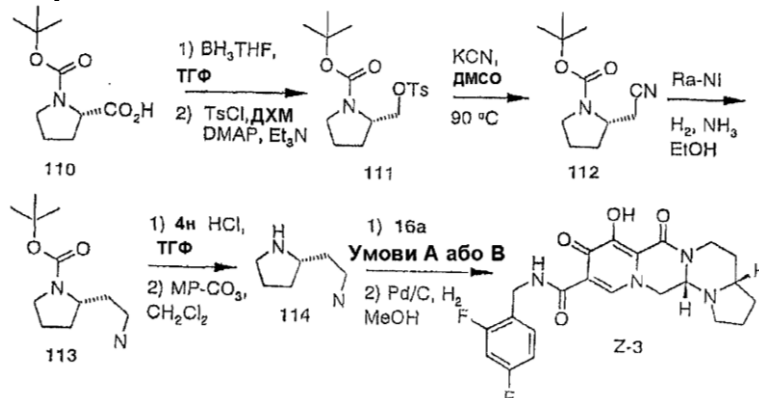
[Хімічна формула 68]



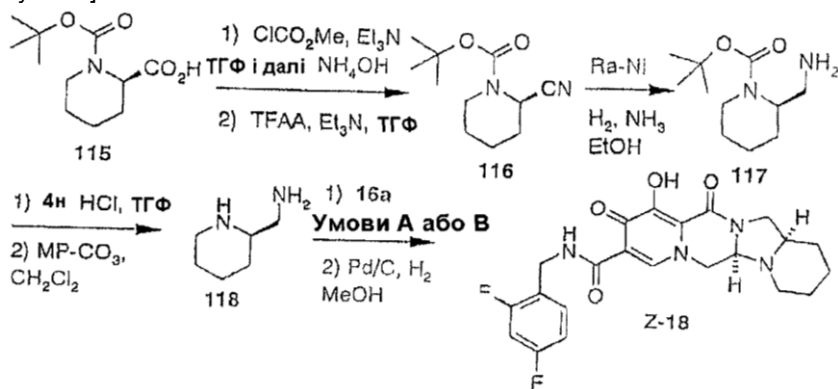
[Хімічна формула 69]



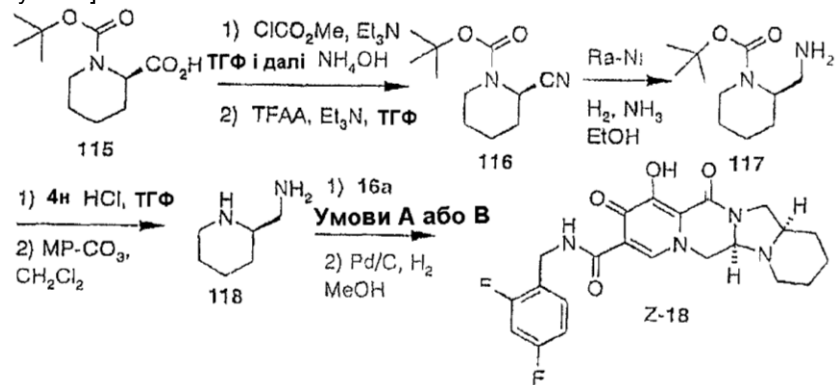
[Хімічна формула 70]



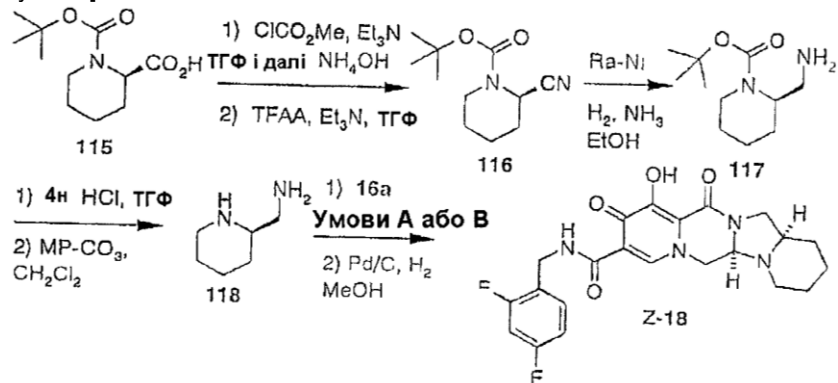
[Хімічна формула 71]



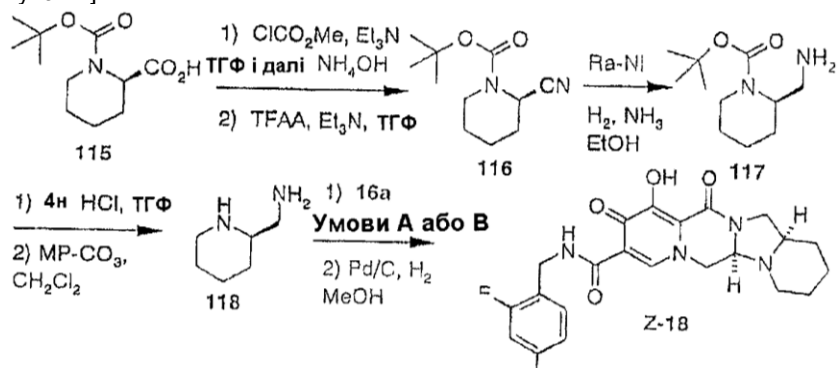
[Хімічна формула 72]



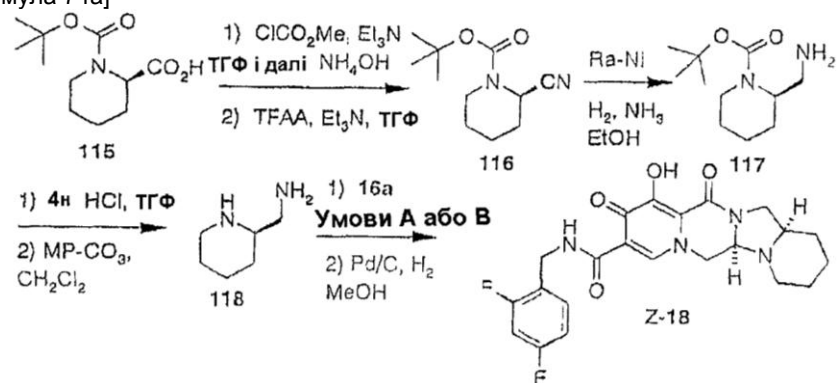
[Хімічна формула 73]



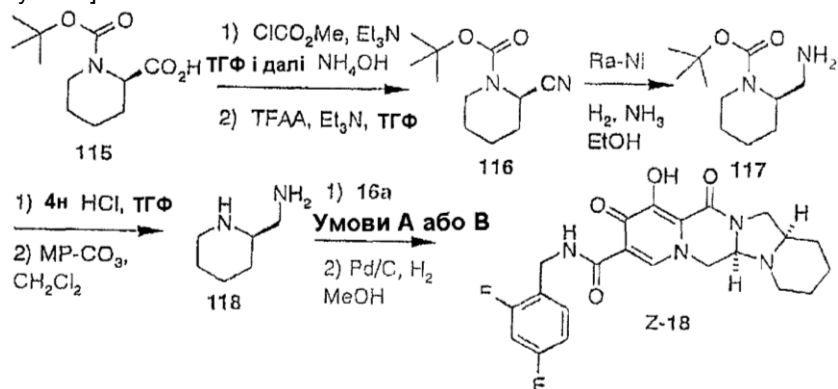
[Хімічна формула 74]



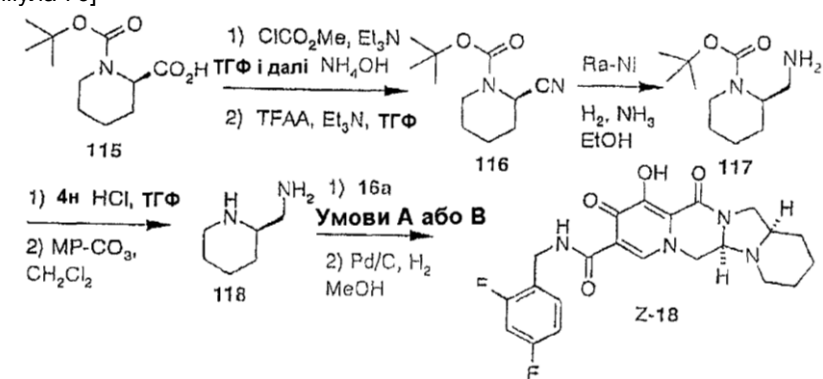
[Хімічна формула 74a]



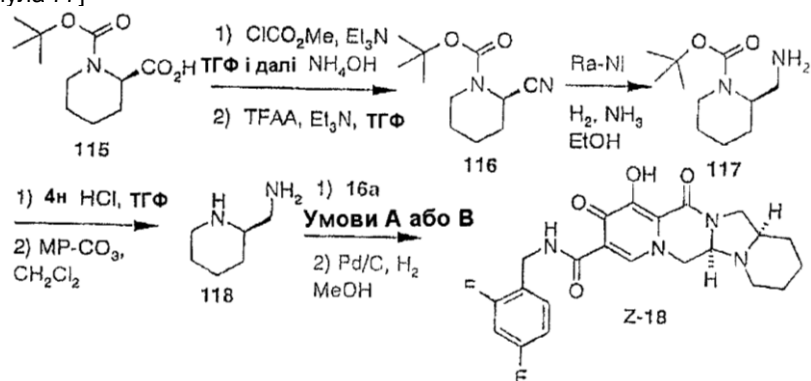
[Хімічна формула 75]



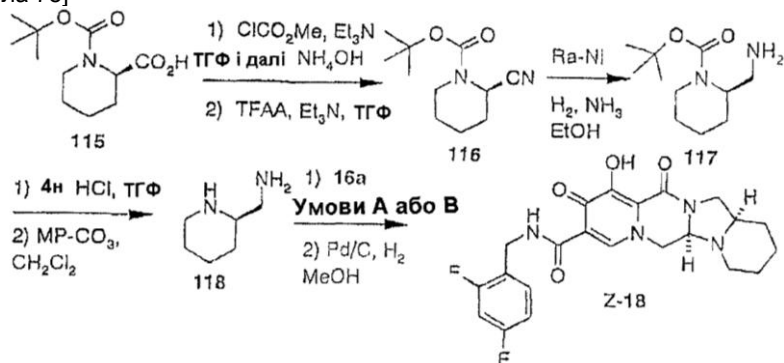
[Хімічна формула 76]



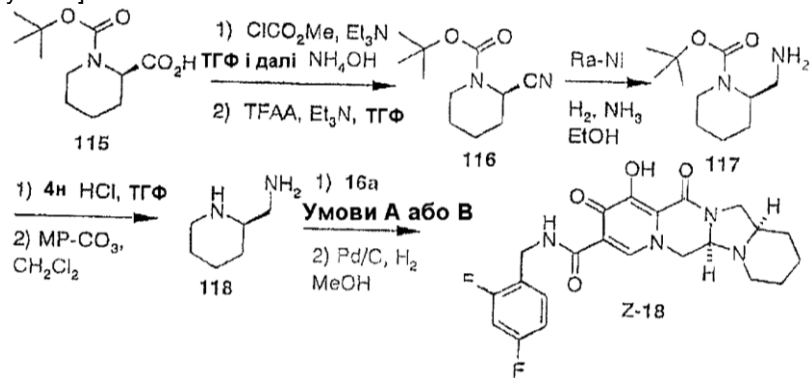
[Хімічна формула 77]



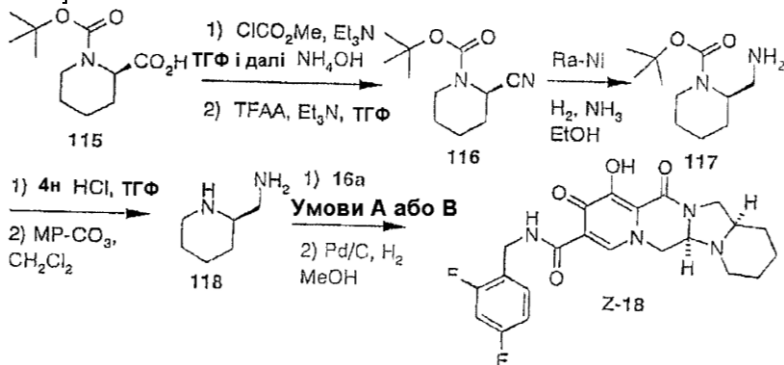
[Хімічна формула 78]



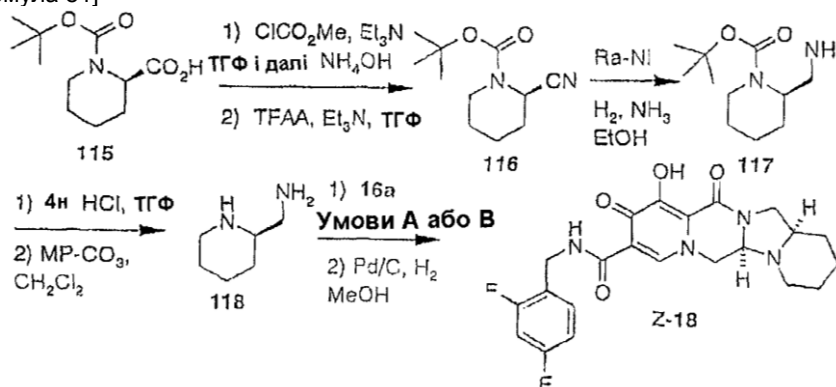
[Хімічна формула 79]



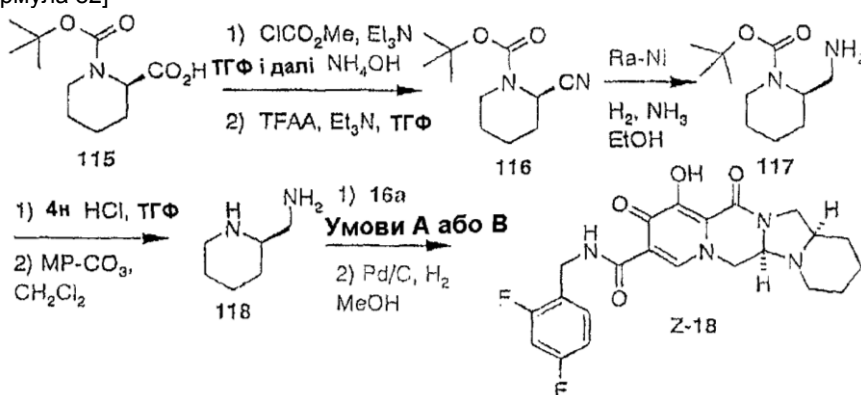
[Хімічна формула 80]



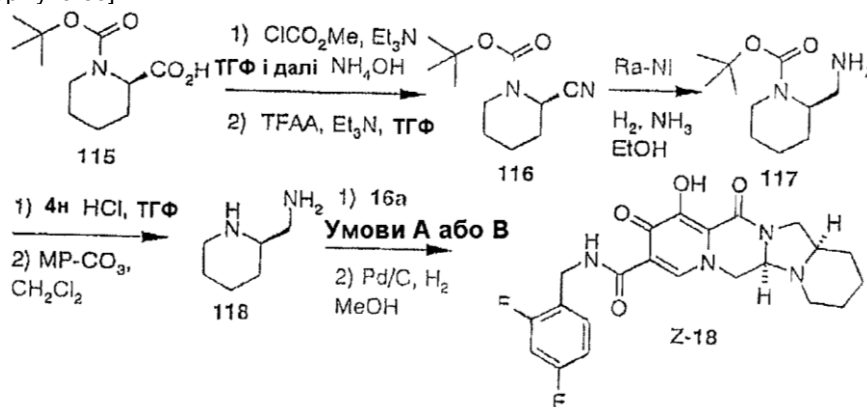
[Хімічна формула 81]



[Хімічна формула 82]

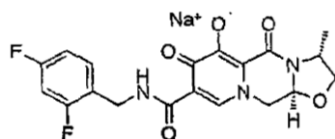


[Хімічна формула 83]



Приклад Z-1:

(3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піrido[1,2-а]піразин-8-карбоксаміду натрієва сіль.



а) (3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-3-метил-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]

а]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід. До розчину 16а (409 мг, 0,87 ммоль) в дихлоретані (20 мл) додають (2R)-2-аміно-1-пропанол (0,14 мл, 1,74 ммоль) та 10 крапель льодяної оцтової кислоти.

Одержаний розчин кип'яють із зворотним холодильником протягом 2 год. При охолодженні до суміші додають броунмілерит, розчинник видаляють під вакуумом і матеріал очищують хроматографією на силікагелі (елюація з градієнтом 2% CH₃OH/CH₂Cl₂) з одержанням (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-метил-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (396 мг, 92%) у вигляді склоподібної маси.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,38 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,54-7,53 (м, 2H), 7,37-7,24 (м, 4H), 6,83-6,76 (м, 2H), 5,40 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,22 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,16 (дд, J=9,6, 6,0 Гц, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,41 (м, 1H), 4,33-4,30 (м, 2H), 3,84 (дд, J=12,0, 10,0 Гц, 1H), 3,63 (дд, J=8,4, 7,2 Гц, 1H), 1,37 (д, J=6,0 Гц, 3H); ES⁺ MS: 496 (M+1).

б) (3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-а]піразин-8-карбоксаміду натрієва сіль. До розчину (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-метил-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксаміду (396 мг, 0,80 ммоль) в метанолі (30 мл) додають 10% Pd/C (25 мг). Водень з балону пропускають крізь реакційну суміш протягом 2 год. Одержану суміш фільтрують крізь броунмілерит з метанолом та дихлорметаном. Фільтрат упарюють під вакуумом з одержанням (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксаміду у вигляді злегка забарвленої в рожевий колір білої твердої речовини (278 мг, 86%).

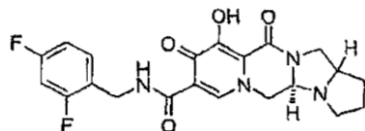
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,47 (м, 1H), 10,29 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 6,82 (м, 2H), 5,31 (дд, J=9,6, 3,6 Гц, 1H), 4,65 (м, 2H), 4,47-4,38 (м, 3H), 3,93 (дд, J=12,0, 10,0 Гц, 1H), 3,75 (м, 1H), 1,49 (д, J=5,6 Гц, 3H); ES⁺ MS: 406 (M+1). Вищезазначений матеріал (278 мг, 0,66 ммоль) переносять в етанол (10 мл) та обробляють 1 н водним розчином натрію гідроксиду (0,66 мл, 0,66 ммоль).

Одержану суспензію перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додають ефір та рідину збирають з одержанням натрієвої солі названої в заголовку сполуки у вигляді білого порошку (291 мг, 99%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,68 (м, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 5,20 (м, 1H), 4,58 (м, 1H), 4,49 (м, 2H), 4,22 (м, 2H), 3,74 (дд, J=11,2, 10,4 Гц, 1H), 3,58 (м, 1H), 1,25 (д, J=-4,4 Гц, 3H).

Приклад Z-2:

(4aR,13aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.



а) (4aR,13aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-9,11-діоксо-10-[(фенілметил)окси]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-а]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід. Розчин 16a (24 мг, 0,05 ммоль), [(2S)-2-піролідиніліметил]амін (0,1 мл) та 2 крапель льодяної оцтової кислоти нагрівають в умовах обробки мікрохвилями при 140°C, витримуючи при цій температурі протягом 10 хв. При охолодженні до суміші додають броунмілерит і розчинник видаля-

ють під вакуумом та матеріал очищують хроматографією на силікагелі (елюація з градієнтом 2% CH₃OH/CH₂Cl₂) з одержанням (4aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-9,11-діоксо-10-[(фенілметил)окси]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-а]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (19 мг, 71%) у вигляді білої твердої речовини. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,41 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,38-7,24 (м, 4H), 6,80 (м, 2H), 5,38 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,10 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,40 (м, 1H), 4,25 (дд, J=12,0, 6,8 Гц, 1H), 4,10 (д, J=12,8 Гц, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,14-3,04 (м, 2H), 2,78 (м, 1H), 2,1H,58 (м, 4H); ES⁺ MS: 521 (M+1).

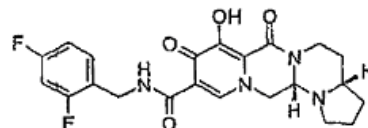
б) (4aR,13aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-а]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід. До розчину (4aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-9,11-діоксо-10-[(фенілметил)окси]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піридо[1,2-а]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (19 мг, 0,04 ммоль) в метанолі (8 мл) додають 10% Pd/C (10 мг). Водень з балону пропускають крізь реакційну суміш протягом 2 год. Одержану суміш фільтрують крізь броунмілерит з метанолом та дихлорметаном.

Фільтрат упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку речовини (6 мг, 38%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,73 (м, 1H), 10,36 (м, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 4,62 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 3,87-3,77 (м, 2H), 3,16-3,08 (м, 2H), 2,83 (м, 1H), 2,11-1,65 (м, 4H), ES⁺ MS: 431 (M+1).

Приклад Z-3:

(3aS,13aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-8-гідрокси-7,9-діоксо-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]пірол[1,2-c]піримідино-10-карбоксамід.



а) N-BOC-(2S)-2-(Гідроксиметил)-1-піролідін. До розчину N-BOC-L-проліну (4,17 г, 19,4 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0°C по краплях додають BH₃-ТГФ (21,4 мл, 1M в ТГФ, 21 А ммоль). Баню видаляють та одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Додають метанол для гасіння суміші і розчинник видаляють під вакуумом. Залишок переносять в етилацетат і промивають розчином натрію бікарбонату та сольовим розчином. Водну фракцію двічі екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням N-BOC-(2S)-2-(гідроксиметил)-1-піролідіну (3,82 г, 98%) у вигляді прозорого масла. Одержаний матеріал застосовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,94 (м, 1H), 3,62 (дд, J=11,2, 3,2 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=10,8, 7,2 Гц, 1H),

3,44 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 2,62 (ш, 1H), 1,98 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,58 (м, 1H).

б) N-BOC-(2S)-2-(((4-метилфеніл)сульфонілокси)метил)-1-піролідін. До холодного (0°C) розчину N-BOC-(2S)-2-(гідроксиметил)-1-піролідину (350 мг, 1,74 ммоль) в дихлорметані (20 мл) додають триетиламін (0,29 мл, 2,08 ммоль) і толуолсульфонілхлорид (398 мг, 2,08 ммоль). Додають N,N-диметиламінопіридин (70 мг) та одержаному розчину дозволяють нагрітися до кімнатної температури за допомогою бані та перемішують протягом 4 год. Додають воду та фракції розділяють. Водну фракцію промивають розчином натрію бікарбонатом і далі сольовим розчином. Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з наступним очищенням флеш-хроматографією з одержанням N-BOC-(2S)-2-(((4-метилфеніл)сульфонілокси)метил)-1-піролідину (460 мг, 75%) у вигляді прозорого масла.

¹H-ЯМР існує у формі ротамерів (CDCl₃) δ: 7,77 (д, 2H), 7,33 (м, 2H), 4,08 (м, 1H), 3,97-3,88 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,95-1,79 (м, 4H), 1,40 та 1,35 (с, 9H ротамерний BOC трет-бутил).

с) N-BOC-(2S)-2-Ціано-1-піролідін. Суміш N-BOC-(2S)-2-(((4-метилфеніл)сульфонілокси)метил)-1-піролідину (460 мг, 1,29 ммоль) та KCN (256 мг, 3,88 ммоль) витримують при 90°C в ДМСО (10 мл) протягом 6,5 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури та EtOAc та водою додають. Органічні фракції промивають водою двічі і потім сольовим розчином. Водну фракцію екстрагують етилацетатом та об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з наступним очищенням флеш-хроматографією з одержанням N-BOC-(2S)-2-ціано-1-піролідину (179 мг, 66%) у вигляді масла.

¹H-ЯМР існує у формі ротамерів (CDCl₃) δ: 3,99 (м, 1H), 3,43-3,37 (м, 2H), 2,83-2,51 (м, 2H), 2,17-1,83 (м, 4H), 1,46 та 1,44 (с, 9H ротамерний BOC трет-бутил).

д) N-BOC-(2S)-2-(2-Аміноетил)-1-піролідін. Розчин N-BOC-(2S)-2-ціано-1-піролідину (179 мг, 0,85 ммоль) в етанолі, насичений безводним аміаком, обробляють нікелем Ренея (1 мл 50% водн. суспензії) та 50 фунт/дюйм Н₂ протягом ночі. Суміш фільтрують крізь броунмілерит, і фільтрат упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією (елюація з градієнтом 10% CH₃OH/CH₂Cl₂ з 1% NH₄OH) крізь тонкий шар силікагелю з одержанням N-BOC-(2S)-2-(2-аміноетил)-1-піролідину (90 мг, 50%) у вигляді прозорого масла.

¹H-ЯМР існує у формі ротамерів (CDCl₃) δ: 3,88-3,77 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 2H), 2,66 (м, 2H), 1,89-1,54 (м, 6H), 1,40 (с, 9H),

е) {2-[(2S)-2-Піролідинілі]етил}амін. Розчин N-BOC-(2S)-2-(2-аміноетил)-1-піролідину (90 мг, 0,42 ммоль) в ТГФ (6 мл) обробляють 4 н HCl (водн.) (2 мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Суміш упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді солі гідрохлориду. Частина одержаного ма-

теріалу (40 мг) розчиняють в метанолі та обробляють карбонатною смолою на твердій основі (MP-Carbonate, Argonaut Technologies) до одержання вільних основ амінів. Після проходження 30 хв розчин фільтрують крізь скляний фільтр та розчинник обережно видаляють під вакуумом з одержанням {2-[(2S)-2-піролідинілі]етил}аміну (30 мг) у вигляді вільної основи.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,06 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,83 (м, 1H), 2,79-2,69 (м, 2H), 1,90-1,56 (м, 6H).

ф) (3aS,13aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7,9-діоксо-8-[(фенілметил)окси]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]пірол[1,2-c]піримідин-10-карбоксамід. Розчин 16a (30 мг, 0,06 ммоль), {2-[(2S)-2-піролідинілі]етил}аміну (30 мг, 0,26 ммоль) та 2 крапель льодяної оцтової кислоти нагрівають в умовах обробки мікрохвилями при 140°C, витримуючи при цій температурі протягом 10 хв. При охолодженні до суміші додають броунмілерит, і розчинник видаляють під вакуумом, та матеріал очищують хроматографією на силікагелі (елюація з градієнтом 2% CH₃OH/CH₂Cl₂) з одержанням (3aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7,9-діоксо-8-[(фенілметил)окси]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]пірол[1,2-d]піримідин-10-карбоксаміду (25 мг, 74%) у вигляді плівки.

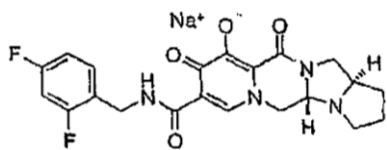
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,44 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,38-7,24 (м, 4H), 6,80 (м, 2H), 5,28-5,22 (м, 2H), 4,67 (дд, J=13,6, 2,8 Гц, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,26 (м, 1H), 4,11-4,03 (м, 2H), 2,01 (м, 1H), 2,81 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), і 92 (м, 1H), 1,82-1,76 (м, 3H), 1,52-1,38 (м, 2H), ES⁺ MS: 535 (M+1).

г) (3aS,13aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-8-гідрокси-7,9-діоксо-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]пірол[1,2-c]піримідин-10-карбоксамід. До розчину (3aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7,9-діоксо-8-[(фенілметил)окси]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]пірол[1,2-c]піримідин-10-карбоксаміду (25 мг, 0,05 ммоль) в метанолі (8 мл) додають 10% Pd/C (10 мг). Водень з балону пропускають крізь реакційну суміш протягом 38 год. Одержану суміш фільтрують крізь броунмілерит з метанолом та дихлорметаном. Фільтрат упарюють під вакуумом з одержанням названої в заголовку сполуки (14 мг, 67%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 12,53 (ш, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 4,71-4,58 (м, 3H), 4,29-4,14 (м, 3H), 2,99 (м, 1H), 2,88 (м, 3H), 2,44 (м, 1H), 2,30 (м, 3H), 1,97-1,38 (м, 6H); ES⁺ MS: 445 (M+1).

Приклад Z-4:

(4aS,13aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідропіrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду натрієва сіль.



а) [(2R)-2-Піролідинілметил]амін. До розчину N-BOC-(2R)-2-(амінометил)-1-піролідину (1,37 г, 6,85 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають 4 н НСІ (водн.) (8 мл). Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинники видаляють під вакуумом і залишок обробляють смолою MP-carbonate в метанолі та дихлорметан. Після проходження 1 год смолу видаляють фільтрацією крізь скляний фільтр, і леткі речовини обережно видаляють під вакуумом з утворенням вільної основи аміну (760 мг сирий >100%) у вигляді масла. Одержаний матеріал застосовують без подальшого очищення.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 3,13 (м, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,82-2,62 (м, 5H), 1,88-1,30 (м, 4H).

б) (4aS,13aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-9,11-діоксо-10-[(фенілметил)окси]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду. За способом, подібним до описаного в Прикладі Z-2, з 16a (435 мг, 0,93 ммоль) та [(2R)-2-піролідинілметил]аміну (200 мг, 2,0 ммоль) в 1,2-дихлоретані (20 мл) з 15 краплями льодяної оцтової кислоти одержують (4aS,13aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-9,11-діоксо-10-[(фенілметил)окси]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (321 мг, 67%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 0,41 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,56 (м, 2H), 7,55-7,24 (м, 4H), 6,80 (м, 2H), 5,35 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,13 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,60 (м, 2H), 4,38 (дд, J=10,4, 3,2 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=32,0, 6,8 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 3,77 (очевидний т, J=11,6 Гц, 1H), 3,68 (м, 1H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,75 (м, 1H), 2,08-1,84 (м, 3H), 1,65 (м, 1H); ES⁺ MS: 521 (M+1).

с) (4aS,13aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

За способом, подібним до описаного в Прикладі Z-2, з (4aS,13aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-9,11-діоксо-10-[(фенілметил)окси]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (518 мг, 0,99 ммоль) та 10% Pd/C (35 мг) в метанолі (40 мл) одержують (4aS,13aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-d]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід (430 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,73 (м, 1H), 10,36 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 4,64 (м, 2H), 4,54 (дд, J=10,8,4,0 Гц, 1H), 4,28-4,19 (м, 2H), 3,90-3,79 (м, 2H), 3,18-3,10 (м, 2H), 2,84 (м, 1H), 2,14-1,92 (м, 3H), 1,72 (м, 1H).

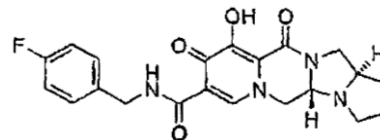
д) (4aS,13aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-

1H-піrido[1,2-a]пірол[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду натрієва сіль. За способом, подібним до описаного в Прикладі Z-1, з (4aS,13aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (430 мг, 1,0 ммоль) та натрію гідроксиду (1,0 мл, 1,0 М водн., 1,0 ммоль) в 20 мл етанолу утворюють відповідну натрієву сіль (425 мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (D₂O) δ: 7,85 (с, 1H), 7,23 (м, 1H), 6,82 (м, 2H), 4,53-4,46 (м, 3H), 4,28 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 1,90 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,60 (м, 1H). ES⁺ MS: 431 (M+1).

Приклад Z-5:

(4aS,13aR)-N-(4-Фторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

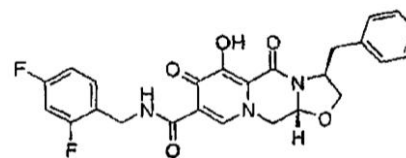


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16 (60 мг, 0,13 ммоль) та [(2R)-2-піролідинілметил]аміну (100 мг, 1,0 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4aS,13aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-9,11-діоксо-10-[(фенілметил)окси]-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-a]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід (60 мг, 91%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4aS,13aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-10-гідрокси-9,11-діоксо-2,3,4a,5,9,11,13,13a-октагідро-1H-піrido[1,2-d]пірол[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (21 мг, 42%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,72 (м, 1H), 1,37 (м, 3H), 8,33 (с, 1H), 7,29 (м, 2H), 6,97 (м, 2H), 4,57 (м, 2H), 4,52 (м, 1H), 4,24-4,19 (м, 2H), 3,87-3,76 (м, 2H), 3,34-3,07 (м, 2H), 2,82 (м, 1H), 2,1H,89 (м, 3H), 1,68 (м, 1H); ES⁺ MS: 413 (M+1).

Приклад Z-6:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.



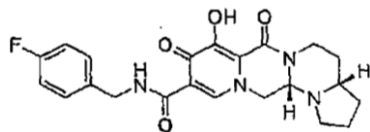
Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до опи-

саного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (37 мг, 0,08 ммоль) та (2S)-2-аміно-3-феніл-1-пропанолу (35 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (41 мг, 91%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2 з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-c]піразин-8-карбоксамід. (25 мг, 75%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,47 (ш, 1H), 30,28 (м, 1H), 8,35 (м, 1H), 7,37-7,26 (м, 4H), 7,18 (м, 2H), 6,79 (м, 2H), 5,03 (м, 1H), 4,64-4,61 (м, 3H), 4,40 (м, 1H), 4,23 (очевидний т, J=7,2 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=8,8, 6, 4 Гц, 1H), 3,88 (очевидний т, J=11,2 Гц, 1H), 3,37 (дд, J=13,6, 3, 2 Гц, 1H), 2,99 (дд, J=13,2 8, 8 Гц, 1H); ES⁺ MS: 482 (M+1).

Приклад Z-7:

(3aS,13aS)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-8-гідрокси-7,9-діоксо-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]пірол[1,2-с]піримідин-10-карбоксамід.

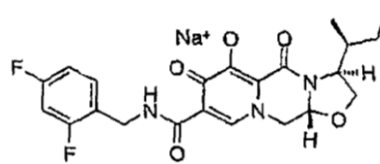


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16 (84 мг, 0,13 ммоль) та {2-[(2S)-2-піролідиніл]етил}аміну (150 мг, 1,3 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3aS,13aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7,9-діоксо-8-[(фенілметил)окси]-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]пірол[1,2-d]піримідин-10-карбоксаміду (86 мг, 90%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2 з одержанням (3aS,13aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-8-гідрокси-7,9-діоксо-1,2,3,3a,4,5,7,9,13,13a-декагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]пірол[1,2-с]піримідин-10-карбоксамід. (63 мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD) δ 10,45 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 6,04 (т, J=8,8 Гц, 2H), 4,63 (м, 1H), 4,58-4,48 (м, 2H), 4,33 (дд, J=13,6, 3,6 Гц, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,11 (м, 1H), 2,98 (м, 3H), 2,85 (тд, J=13,2, 3,2 Гц, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,83-1,75 (м, 3H), 1,54-1,35 (м, 2H); ES⁺ MS: 427 (M+1).

Приклад Z-8:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(1S)-1-метилпропіл]-5,7діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду натрієва сіль.



Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-1. Здійснюють реакцію 16а (437 мг, 0,89 ммоль) та L-ізолейцинолу (259 мг, 2,21 ммоль) в 1,2-дихлоретані (40 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-[(1S)-1-метилпропіл]-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (426 мг, 90%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-1, з одержанням 341 (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(1S)-1-метилпропіл]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (376 мг, 99%) у вигляді грубої білої твердої речовини.

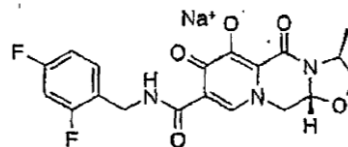
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,43 (ш, 1H), 10,27 (ш, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 5,26 (дд, J=9,6, 4,0 Гц, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,42-4,35 (м, 2H), 4,19 (дд, J=8,8, 7,2 Гц, 1H), 4,01 (дд, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 3,86 (дд, J=12,0, 10,0 Гц, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,40 (м, 1H), 1,15 (м, 1H), 0,97 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3H); ES⁺ MS: 448 (M+1).

Одержаний матеріал (360 мг, 0,81 ммоль) обробляють розчином натрію гідроксиду (0,81 мл, 1,0 М, 0,81 ммоль) в етанолі 05 мл, як описано в Прикладі Z-1, з одержанням відповідної натрієвої солі (384 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 10,82 (м, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,18 (м, 1H), 7,00 (м, 3H), 5,14 (м, 1H), 4,47 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,31 (м, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,71 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 1,88 (м, 1H), 1,36 (м, 1H), 1,04 (м, 1H), 0,85 (т, J=7,2 Гц, 3H), 0,80 (д, J=6,8 Гц, 3H); ES⁺ MS: 448 (M+1).

Приклад Z-9:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-а]піразино-8-карбоксаміду натрієва сіль.



Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-1. Здійснюють реакцію 16а (510 мг, 1,08 ммоль) та (2S)-2-аміно-1-пропанолу (0,17 мл, 2,17 ммоль) в 1,2-дихлоретані (20 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-метил-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (500 мг, 93%). Одержаний матеріал

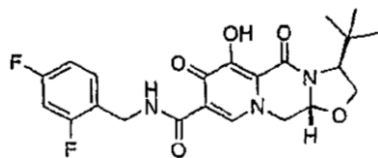
гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-1, з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (386 мг, 94%) у вигляді злегка забарвленої білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,46 (м, 1H), 10,28 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 5,30 (дд, J=10,0, 4,0 Гц, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,48-4,37 (м, 3H), 3,91 (дд, J=12,0,10,0 Гц, 1H), 3,73 (м, 1H), 1,48 (д, J=6,0 Гц, 3H); ES⁺ MS: 406 (M+1). Одержаний матеріал (385 мг, 0,95 ммоль) обробляють розчином натрію гідроксиду (0,95 мл, 1,0 М, 0,95 ммоль) в етанолі (15 мл), як описано в Прикладі Z-1, з одержанням відповідної натрієвої солі (381 мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,66 (м, 1 PI), 7,93 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 7,01 (м, 1H), 5,19 (м, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,48 (м, 2H), 4,22 (м, 2H), 3,75 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 1,24 (д, J=5,6 Гц, 3H).

Приклад Z-10:

(3S,11aR)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

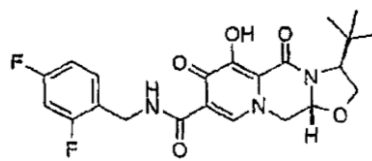


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16 (100 мг, 0,22 ммоль) та (2S)-2-аміно-1-пропанолу (0,10 мл, 1,28 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-3-метил-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (100 мг, 95%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3S,11aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (80 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,43 (ш, 1H), 10,28 (ш, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,28 (м, 2H), 6,97 (м, 2H), 5,29 (м, 1H), 4,55-4,38 (м, 5H), 3,89 (очевидний т, J=10,8 Гц, 1H), 3,70 (м, 1H), 1,45 (д, J=5,6 Гц, 3H); ES-MS: 386 (M-1).

Приклад Z-11:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-3-(1,1-диметилетил)-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

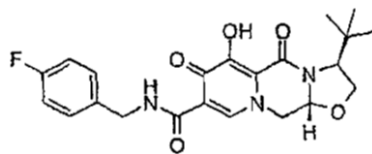


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (41 мг, 0,09 ммоль) і L-трет-лейцинолу з вільною основною групою (59 мг, 0,50 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-(1,1-диметилетил)-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (40 мг, 86%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-(1,1-диметилетил)-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (33 мг, 99%) у вигляді злегка забарвленої білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,29 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,70 (м, 2H), 5,43 (м, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,36 (м, 2H), 4,21 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 1,03 (с, 9H); ES⁺ MS: 448 (M+1).

Приклад Z-12:

(3S,11aR)-3-(1,1-Диметилетил)-N-[(4-фторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.



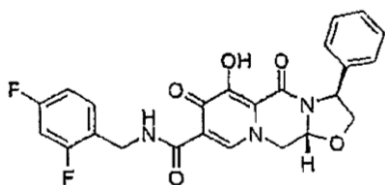
Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16 (41 мг, 0,09 ммоль) і L-трет-лейцинолу з вільною основною групою (59 мг, 0,50 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-3-(1,1-диметилетил)-N-[(4-фторфеніл)метил]-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (40 мг, 85%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3S,11aR)-3-(1,1-диметилетил)-N-[(4-фторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (32 мг, 97%) у вигляді злегка забарвленої білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,15 (ш, 1H), 10,32 (а, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,29 (м, 2H), 6,98 (м, 2 11), 5,43 (м, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,36 (м, 2H), 4,21 (м, 1H), 3,99 (, 1H), 3,79 (м, 1H), 1,02 (с, 9H); ES⁺ MS: 430 (M+1).

Приклад Z-13:

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-феніл-2,3,5,7,11,11a-

гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід.

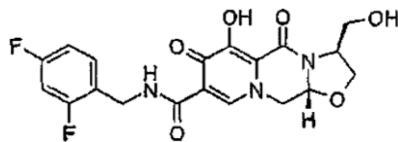


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (33 мг, 0,07 ммоль) та L-фенілгліцинол (19 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-феніл-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксаміду (37 мг, 95%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксаміду (33 мг, 99%) у вигляді злегка забарвленої білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,23 (ш, 1H), 10,27 (с, 1H), 8,39 (с, 3H), 7,43-7,32 (м, 6H), 6,80 (м, 2H), 5,58 (д, J=6,8 Гц, 1H), 5,37 (очевидний т, J=6,8 Гц, 1H), 4,67-4,62 (м, 3H), 4,54 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,11 (м, 1H), 4,01 (м, 1H); ES⁺ MS: 468 (M+1).

Приклад Z-14:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(гідроксиметил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід.

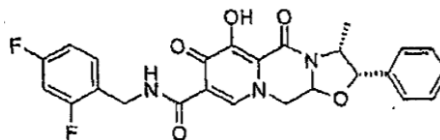


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (50 мг, 0,10 ммоль) та (2R)-2-аміно-3-[(фенілметил)окси]-1-пропанолу (0,3 мл) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-3-[(фенілметил)окси]метил]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксаміду (61 мг, 99%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(гідроксиметил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксаміду (37 мг, 87%) у вигляді злегка забарвленої білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD) δ: 8,23 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 5,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,42-4,36 (м, 3H), 4,17-4,11 (м, 2H), 3,85 (м, 1H), 3,62 (д, J=U, 2 Гц, 1H).

Приклад Z-15:

(2S,3R)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід.

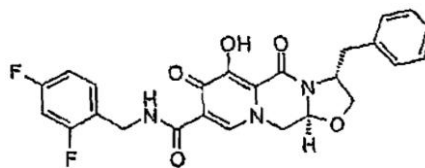


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (25 мг, 0,05 ммоль) та (1S,2R)-(+)-норепедрину (0,1 мл) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (2S,3R)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-метил-5,7-діоксо-2-феніл-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксаміду (30 мг, 99%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (2S,3R)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-метил-5,7-діоксо-2-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксаміду (25 мг, 91%) у вигляді білої твердої речовини. Одержаний матеріал являє собою єдиний діастереомер (діастереомерне співвідношення >6:1, але не підтверджена відповідна стереохімія при амінальному центрі).

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD) δ 10,28 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,10-7,30 (м, 6H), 6,78 (м, 2H), 5,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,36 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,61 (м, 2H), 4,47 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,00 (очевидний т, J=10,4 Гц, 1H), 0,94 (д, J=6,4 Гц, 3H); ES⁺ MS: 482(M+1).

Приклад Z-16:

(3S,11aS)-N-(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксамід.



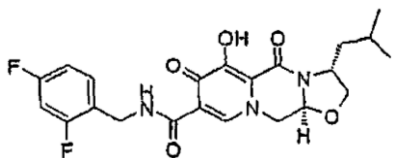
Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (34 мг, 0,07 ммоль) та (2R)-2-аміно-3-феніл-пропанолу (D-фенілаланінолу) (50 мг, 0,33 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3R,11aS)-N-1(2,4-дифторфеніл)метил]-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-карбоксаміду (29 мг, 70%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-3-(фенілметил)-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-д]піразин-8-

карбоксаміду (24 мг, 98%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,46 (ш, 1H), 10,27 (м, 1H), 8,33 (м, 1H), 7,32-7,16 (м, 6 H), 6,78 (м, 2H), 5,02 (м, 1H), 4,61 (м, 3H), 4,39 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 2,97 (дд, J=13,2 8,8 Гц, 1H); ES⁺ MS: 482 (M+1).

Приклад Z-17:

(3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(2-метилпропіл)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

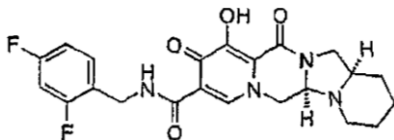


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (32 мг, 0,07 ммоль) та (2R)-2-аміно-4-метил-1-пентанол (0,1 мл) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-(2-метилпропіл)-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (43 мг, 99%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3R, 11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(2-метилпропіл)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (32 мг, 90%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: Н 11,47 (ш, 1H), 10,29 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,39 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 5,31 (м, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,44 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,84 (дд, J=8,0, 5,6 Гц, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,41 (м, 1H), 1,00 (д, J=5, 6 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,0 Гц, 3H); ES⁺ MS: 448 (M+1).

Приклад Z-18:

(5aS,14aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14а-декагідропіридо[1,2-а]піридо[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразино-9-карбоксамід.



а) 1,1-Диметилетил-(2R)-2-(амінокарбоніл)-1-піперидинкарбоксилат. До охолодженого (0°C) розчину (2R)-1-[(1,1-диметилетилокси)карбоніл]-2-піперидинкарбонової кислоти (1,0 г, 4,36 ммоль) в ТГФ (20 мл) додають триетиламін (0,60 мл, 4,36 ммоль) з наступним повільним додаванням метилхлорформіату (0,34 мл, 4,36 ммоль). Після проходження декількох хвилин утворюється суспензія. До одержаної суміші додають концентрований розчин NH₄OH (1,5 мл) та дозволяють нагрітисся до кімнатної температури по мірі нагрівання бані

та перемішують протягом загального періоду 4 год. Суміш упарюють під вакуумом і залишок переносять в етилацетат. Органічну фракцію промивають розчином лимонної кислоти, розчином натрію бікарбонату і потім сольовим розчином, сушать над Na₂SO₄. Фільтрація та упарювання дають 1,1-диметилетил-(2R)-2-(амінокарбоніл)-1-піперидинкарбоксилат (3,0 г, 99%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 6,03 (ш, 1H), 5,45 (ш, 1H), 4,77 (ш, 1H), 4,06 (ш, 1H), 2,82 (м, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,67-1,43 (м, 13H).

б) 1,1-Диметилетил-(2R)-2-ціано-1-піперидинкарбоксилат. До охолодженого (0°C) розчину 1,1-диметилетил-(2R)-2-(амінокарбоніл)-1-піперидинкарбоксилату (269 мг, 1,17 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають триетиламін (0,33 мл, 2,34 ммоль) і далі трифтороцтовий ангідрид (0,17 мл, 1,17 ммоль). Суміш перемішують при 0°C, витримуючи при цій температурі протягом 1 год, та упарюють під вакуумом. Залишок переносять в етилацетат і послідовно промивають розчином натрію бікарбонату, 0,5 н HCl і сольовим розчином. Органічні фракції сушать над Na₂SO₄, фільтрують та упарюють з утворенням 1,1-диметилетил-(2R)-2-ціано-1-піперидинкарбоксилату (255 мг, 99%) у вигляді кристалічної твердої речовини при стоянні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 5,23 (ш, 1H), 4,05 (ш, 1H), 2,93 (ш, 1H), 1,93-1,39 (м, 6H), 1,46 (с, 9H).

с) 1,1-Диметилетил-(2R)-2-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат. Насичений аміаком етанольний розчин 1,1-диметилетил-(2R)-2-ціано-1-піперидинкарбоксилату (255 мг, 1,19 ммоль) відновлюють нікелем Ренея за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-3, з одержанням, після фільтрації крізь тонкий шар кремнію діоксиду, 1,1-диметилетил-(2R)-2-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилату (236 мг, 91%), у вигляді масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD) δ: 4,15 (ш, 1H), 3,97 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,75-2,69 (м, 2H), 2,23-2,08 (м, 3H), 1,59-1,55 (м, 3H), 1,43 (с, 9H).

д) [(2R)-2-Піперидинілметил]амін сіль бісгідрохлорид. Розчин 1,1-диметилетил-(2R)-2-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилату (236 мг, 1,08 ммоль) в ТГФ (10 мл) обробляють 4 н HCl (3 мл), як описано в Прикладі Z-3, з одержанням солі бісгідрохлориду [(2R)-2-піперидинілметил]аміну.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 9,67 (ш, 1H), 9,48 (ш, 1H), 8,48 (ш, 2H), 3,70 (ш, 2H), 3,20 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 1,89-1,41 (м, 6H).

е) (5aR,14aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,14а-декагідропіридо[1,2-а]піридо[1',2':3,4]імідазо[1,2-d]піразин-9-карбоксамід.

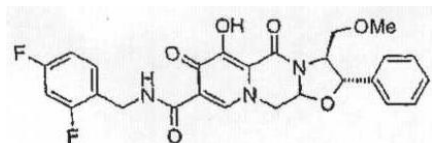
Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (50 мг, 0,11 ммоль) та [(2R)-2-піперидинілметил]аміно (150 мг, 1,31 ммоль) (з вільними основними групами з використанням карбонатної смоли, як описано в Прикладі Z-3) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням 152 (5aR,14aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10,12-діоксо-11-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,34а-декагідропіридо[1,2-а]піридо[1,2,3,4]імідазо[1,2-

d]піразин-9-карбоксаміду (50 мг, 88%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (5aR,14aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,4,5a,6,10,12,14,34a-декагідропіrido[1,2-a]піrido[1,2,3,4]імідазо[1,2-d]піразин-9-карбоксаміду (11 мг, 44%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CD₃OD/CDCl₃) δ: 10,46 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), C,80 (м, 2H), 4,64-4,52 (м, 3H), 4,14 (дд, J=10,4, 2,8 Гц, 3H), 3,91-3,82 (м, 2H), 3,19 (очевидний т, J=10,8 Гц, 1H), 3,08 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,50 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,99-1,30 т, 6H); ES⁺ MS: 445 (M+1).

Приклад Z-19:

(2S,3S)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(метилокси)метил]-5,7-діоксо-2-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

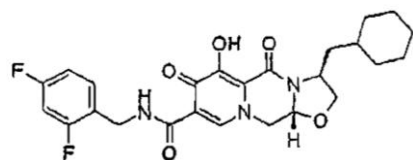


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (36 мг, 0,07 ммоль) та (2R)-2-аміно-4-метил-3-пентанолу (0,1 мл) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (2S,3S)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-[(метилокси)метил]-5,7-діоксо-2-феніл-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (2S,3S)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(метилокси)метил]-5,7-діоксо-2-феніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (25 мг, 64% для 2 стадій) у вигляді білої твердої речовини. Одержаний матеріал являє собою єдиний діастереомер (діастереомерне співвідношення >6:1, але непідтверджена відповідна стереохімія при амінальному центрі).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 11,48 (ш, 1H), 10,30 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,39-7,24 (м, 6H), 6,78 (м, 2H), 5,46 (дд, J=10,0, 3,6 Гц, 1H), 5,33 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,54 (дд, J=12,4, 4,0 Гц, 1H), 4,19 (м, 1H), 4,12 (дд, J=10,4, 3,2 Гц, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,55 (дд, J=10,4, 1,6 Гц, 1H), 3,40 (с, 3H); ES⁺ MS: 512 (M+1).

Приклад Z-20:

(3S,11aR)-3-(Циклогексилметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

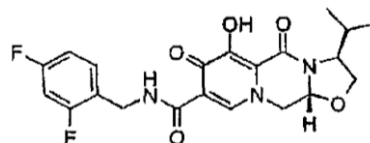


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (36 мг, 0,08 ммоль) та (2S)-2-аміно-3-циклогексил-1-пропанолу (30 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-3-(циклогексилметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (27 мг, 61%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3S,11aR)-3-(циклогексилметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (25 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,48 (ш, 1H), 30,28 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 5,29 (м, 1H), 4,61 (м, 2H), 4,47-4,33 (м, 3H), 3,87-3,81 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,75-1,64 (м, 6H), 1,39 (м, 1H), 1,25-1,14 (м, 3H), 1,02-0,97 (м, 2H); ES⁺ MS: 488 (M+1).

Приклад Z-21:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

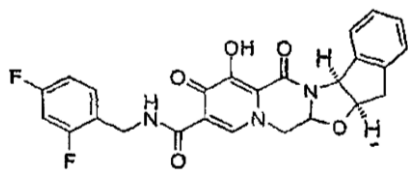


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-1. Здійснюють реакцію 16a (42 мг, 0,09 ммоль) та (2S)-2-аміно-3-метил-1-бутанолу (0,1 мл) в 1,2-дихлоретані (8 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (40 мг, 86%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-1, з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (34 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 10,29 (ш, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 5,29 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,61 (м, 2H), 4,44 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 4,02 (дд, J=8,4,5,2 Гц, 1H), 3,86 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 0,97 (м, 6H); ES⁺ MS: 434 (M+1).

Приклад Z-22:

(5aR,14aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-5a,6a,7,11,13,14a-гексагідро-5H-інденол[1',2':4,5][1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-10-карбоксамід.

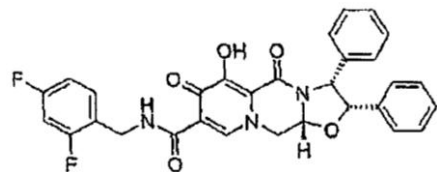


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-1. Здійснюють реакцію 16а (42 мг, 0,09 ммоль) та (1S,2R)-1-аміно-2,3-дигідро-1H-інден-2-ол (100 мг, 0,67 ммоль) в 1,2-дихлоретані (5 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (5aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-5a,6a,7,11,13,14a-гексагідро-5H-інденол[1',2':4,5][1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-10-карбоксаміду (55 мг, 99%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-1, з одержанням (5aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-5a,6a,7,11,13,14a-гексагідро-5H-інденол[1',2':4,5]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-10-карбоксаміду (45 мг, 97%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,28 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,34-7,19 (м, 4H), 6,78 (м, 2H), 5,96 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,32 (м, 1H), 5,22 (м, 1H), 4,60 (м, 2H), 4,45 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,96 (очевидний т, J=10,8 Гц, 1H), 3,40 (дд, J=18,0, 6,8 Гц, 1H), 3,24 (д, J=17,6 Гц, 1H); ES⁺ MS: 480 (M+1).

Приклади Z-23 та Z-24:

(2S,3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3-дифеніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід та (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3-дифеніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.



Названі в заголовку сполуки одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-1. Здійснюють реакцію 16а (40 мг, 0,09 ммоль) та (1S,2R)-2-аміно-1,2-дифенілетанолу (50 мг, 0,23 ммоль) в 1,2-дихлоретані (5 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (2S,3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5,7-діоксо-2,3-дифеніл-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (34 мг, 63%) та (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5,7-діоксо-2,3-Дифеніл-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (13 мг, 24%). Одержані матеріали гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-1, з одержанням (2S,3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3-дифеніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-8-

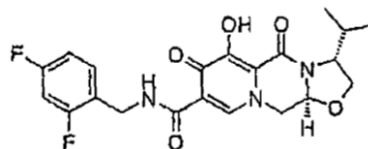
карбоксаміду (Приклад Z-23, 20 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини та (2S,3R,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3-дифеніл-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (Приклад Z-24, 10 мг, 89%) у вигляді білої твердої речовини, відповідно.

Для Прикладу Z-23: ¹H-ЯМР (DMCO-d₆) δ 10,29 (т, J=5,6 Гц, 3H), 8,55 (с, 1H), 7,38 (м, 1H), 7,22 (м, 1H), 7,11-6,95 (м, 11H), 6,16 (дд, J=10,4, 3,6 Гц, 1H), 5,71 (м, 2H), 4,90 (м, 1H), 4,54 (м, 2H), 4,38 (1, J=11,2 Гц, 1H); ES⁺ MS: 544 (M+1).

Для Прикладу Z-24: ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,64 (ш, 1H), 10,30 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 7,01-6,90 (м, 10H), 6,80 (м, 2H), 5,56 (м, 2H), 5,42 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,73 (м, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,49 (м, 1H); ES⁺ MS: 544 (M+1)

Приклад Z-25:

(3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразино-8-карбоксамід.

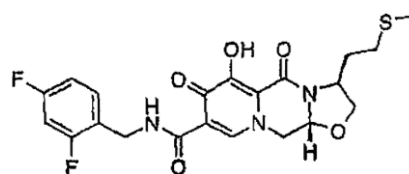


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-1. Здійснюють реакцію 16а (40 мг, 0,09 ммоль) та (2R)-2-аміно-3-метил-бутанолу (0,1 мл) в 1,2-дихлоретані (8 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (41 мг, 92%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-1, з одержанням (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1-метилетил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (32 мг, 94%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,42 (ш, 1H), 10,27 (ш, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,31 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 5,28 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,60 (м, 2H), 4,42 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 4,16 (м, 3H), 4,01 (дд, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 3,85 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 0,97 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,95 (д, J=6,4 Гц, 3H); ES⁺ MS: 434 (M+1).

Приклад Z-26:

(3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[2-(метилтіо)етил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]пиридо[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

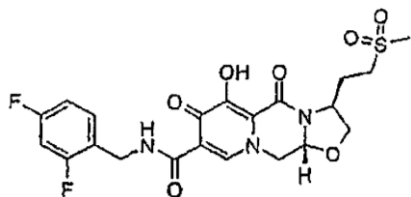


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-1. Здійснюють реакцію 16а (43 мг, 0,09 в моль) та (2S)-2-аміно-4-(метилтіо)-1-бутанол (0,1 мл) в 1,2-дихлоретан (5 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-[2-(метилтіо)етил]-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[8,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (41 мг, 81%). Одержаний матеріал (20 мг, 0,04 ммоль) обробляють трифтороцтовою кислотою (1 мл) в дихлорметані (3 мл) при 0°C до кімнатної температури протягом 6 год. Суміш упарюють під вакуумом та піддають очищенню обернено-фазовою препаративною ВЕРХ з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[2-(метилтіо)етил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (12 мг, 72%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,35 (ш, 1H), 10,25 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 5,32 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 3H), 4,43-4,39 (м, 2H), 3,91-3,87 (м, 2H), 2,63-2,53 (м, 2H), 2,39 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,89 (м, 1H), ES⁺ MS 466 (M+1).

Приклад Z-27:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[2-(метилсульфоніл)етил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

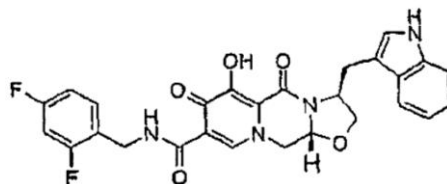


До розчину (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-[2-(метилтіо)етил]-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (20 мг, 0,04 ммоль) в дихлорметані (5 мл) при 0°C додають м-ХПБК (20 мг, 70%, 0,082 ммоль). Одержаному розчину дозволяють нагрітися по мірі нагрівання бані та перемішують загалом протягом 3 год. Реакцію гасять додаванням Na₂S₂O₃ (водн.) та розчину натрію бікарбонату. Фракції відокремлюють та органічну фракцію промивають сольовим розчином. Водну фракцію екстрагують дихлорметаном, та об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом. Фільтрація і упарювання дають (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-[2-(метилсульфоніл)етил]-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (26 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-1, з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[2-(метилсульфоніл)етил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (22 мг, 99%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,00 (ш, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 6,81 (м, 2H), 5,42 (м, 1H), 4,62 (м, 3H), 4,41 (м, 2H), 3,93 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,40 (м, 1H), 2,28 (м, 1H); ES⁺ MS: 498 (M+1).

Приклад Z-28:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1H-індол-3-ілметил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

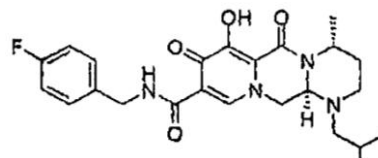


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-1. Здійснюють реакцію 16а (43 мг, 0,09 ммоль) та (2S)-2-аміно-3-(1H-індол-3-іл)-1-пропанолу (100 мг, 0,52 ммоль) в 1,2-дихлоретані (5 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-1(2,4-дифторфеніл)метил]-3-(1H-індол-3-ілметил)-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (36 мг, 64%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-1, з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-(1H-індол-3-ілметил)-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (29 мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃/CD₃OD) δ 10,34 (м, 1H), 8,98 (ш, 1H), 8,24 (с, 1,10, 7,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,15-7,01 (м, 3H), 6,78 (м, 2H), 4,94 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,71 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,59 (м, 2H), 4,35 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,99 (м, 1H), 3,81 (м, 1H), 3,40 (дд, J=13,6,11,6 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=14,0, 8,4 Гц, 1H); ES⁺ MS: 521 (M+1).

Приклад Z-29:

(4R,12aR)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[3,2-a]пиримідин-9-карбоксамід



а) (2R)-2-((1,1-диметиле-тил)окси)карбоніл)аміно)пропілметансульфонат. При перемішуванні до розчину 1,1-диметилетил-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамату (5,00 г, 28,5 ммоль) та триетиламіну (5,92 мл, 42,9 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл), охолоджену до 0°C, в атмосфері азоту по краплях додають розчин метансу-

льфонілхлориду (2,43 мл, 31,5 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл). Перемішування продовжують протягом 20 хв при 0°C, після чого повноту реакції визначають за допомогою аналізу ТШХ (1:1 гексан/ EtOAc). Розчин виливають у воду, і фракції розділяють. Органічну фракцію промивають 0,1 н HCl , потім 5% NaHCO_3 , сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням (2R)-2-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно)пропілметансульфонат (7,08 г, 98%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,23 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,44 (с, 9H), 3,03 (с, 3H), 3,97 (м, 1H), 4,15 (дд, J=4,2,9,8 Гц, 1H), 4,21 (м, 1H), 4,61 (ш с, 1H).

b) 1,1-Диметилетил-[(1R)-2-ціано-1-метилетил]карбамат. При перемішуванні до розчину (2R)-2-((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно)пропіл метансульфонату (7,08 г, 27,9 ммоль) в DMF (50 мл) додають NaCN (3,78 г, 84,0 ммоль). Розчин перемішують при 70°C, витримуючи при цій температурі протягом 2 год, після чого спостерігається утворення осаду. Після охолодження при кімнатній температурі додають воду і суміш екстрагують Et_2O . Ефірні фракції промивають сольовим розчином, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 1,1-диметилетил-[(1R)-2-ціано-1-метилетил]карбамату (3,81 г, 73%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,30 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,42 (с, 9H), 2,53 (дд, J=3,8,16,6 Гц, 1H), 2,73 (м, -H), 3,93 (м, 1H), 4,63 (ш с, 1H).

c) 1,1-Диметилетил-[(1R)-3-аміно-1-метилпропіл]карбамат. Розчин 1,1-диметилетил-[(1R)-2-ціано-1-метилетил]карбамату (1,30 г, 7,1 ммоль) в етанолі, насичений безводним аміаком, обробляють нікелем Ренея (1,5 мл 50% водн. суспензії) та 55 фунт/дюйм² H_2 протягом ночі. Суміш фільтрують крізь броунмілерит, і фільтрат упарюють під вакуумом. Залишок очищують флеш-хроматографією (елюація з градієнтом 80:19:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ [37%]) крізь тонкий шар силікагелю з одержанням 1,1-диметилетил-[(1R)-3-аміно-1-метилпропіл]карбамат (1,37 г, 100%) у вигляді прозорого масла, що затвердіває.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,14 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,43-3,62 (м, 13H), 2,76 (м, 2H), 3,77 (м, 1H), 4,57 (м, 1H).

d) 1,1-Диметилетил-[(1R)-3-метил-3-[(2-метилпропіл)аміно]пропіл]карбамат. 1,1-Диметилетил-[(1R)-3-аміно-1-метилпропіл]карбамат (0,320 г, 1,70 ммоль), ізомаляний альдегід (150 мкл, 1,62 ммоль) та натрію триацетоксиборгідрид (0,512 г, 2,42 ммоль) перемішують в безводному дихлоретані (10 мл) при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять додаванням насиченого розчину NaHCO_3 , після чого екстрагують дихлорметаном. Об'єднані екстракти промивають водою, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та упарюють. Залишок очищують флеш-хроматографією (елюація з градієнтом 80:19:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ [37%]) крізь тонкий шар силікагелю з одержанням 1,1-диметилетил-[(1R)-1-метил-3-[(2-

метилпропіл)аміно]пропіл]карбамат (0,158 г, 40%) у вигляді прозорого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 0,90 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,13 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,42-1,51 (м, 1H), 1,67-1,75 (м, 2H), 2,33-2,42 (м, 2H), 2,58-2,72 (м, 2H), 3,72 (м, 1H), 5,20 (м, 1H).

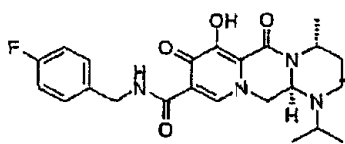
e) [(3R)-3-Амінобутил](2-метилпропіл)аміно. Льодяно холодний розчин 1,1-диметилетил-[(1R)-1-метил-3-[(2-метилпропіл)аміно]пропіл]карбамату (0,158 г, 0,65 ммоль) в ТГФ (8 мл) обробляють 4 н HCl (водн.) (2 мл) і далі перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. Суміш упарюють під вакуумом з одержанням [(3R)-3-амінобутил](2-метилпропіл)аміну дигідрохлориду. Сіль гідрохлорид далі розчиняють в дихлорметані та мінімальній кількості метанолу і обробляють карбонатною смолою на твердій основі (MP-Carbonate, Argonaut Technologies). Після проходження 30 хв розчин фільтрують крізь скляний фільтр і розчинник обережно видаляють під вакуумом з одержанням [(3R)-3-амінобутил](2-метилпропіл)аміно (65 мг).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,88 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,06 (д, J=5,6 Гц, 3H), 1,23-1,53 (м, 5H), 1,71-1,74 (м, 1H), 2,39 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 2,97 (м, 1H).

f) (4R,12aR)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16 (40 мг, 0,09 ммоль) та [(3R)-3-амінобутил](2-метилпропіл)аміну (65 мг, 0,45 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4R,12aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (29 мг, 60%), Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4R,12aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (18 мг, 75%) у вигляді твердої речовини рудого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,77 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,32 (д, J=7,2 Гц), 1,45-1,49 (м, 1H), 1,57-1,67 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 2H), 2,21-2,27 (м, 1H), 2,73-2,79 (м, 1H), 2,87-2,92 (м, 1H), 4,16-4,24 (м, 2H), 4,45 (с, 1H), 4,54-4,64 (м, 2H), 4,96-4,99 (м, 1H), 6,96-7,00 (м, 2H), 1,29-1,32 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 12,55 (с, 1H); ES^+ MS: 456 (M+1).

Приклад Z-30: (4R,12aR)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3R)-3-Амінобутил](1-метилетил)амін. Вільний діамін одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-29.

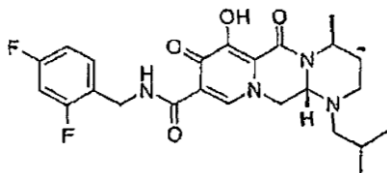
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,04 (д, J=6,4 Гц, 6H), 1,06 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,41-1,58 (м, 5H), 2,62-2,66 (м, 2H), 2,74-2,80 (м, 1H), 2,92-3,00 (м, 1H).

б) (4R,12aR)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16 (40 мг, 0,088 ммоль) та [(3R)-3-амінобутил](1-метилетил)аміну (78 мг, 0,60 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4R,12aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-с]піримідин-9-карбоксаміду (26 мг, 56%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4R,12aR)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (21 мг, 90%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,01 (д, J=5,6 Гц, 3H), 1,06 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,57 (м, 1H), 1,98 (м, 1H), 2,70-2,82 (м, 2H), 3,15 (м, 1H), 4,15-4,19 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,48 (с, 1H), 4,54-4,59 (м, 2H), 4,97 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 7,29-7,32 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 10,49 (с, 1H), 12,52 (с, 1H).

Приклади Z-31:

(4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



а) 1,1-Диметилетил [(1S)-2-ціано-1-метилетил]карбамат. Нітрил одержують в дві стадії з використанням модифікованої методики, як описано в Прикладі Z-29. При перемішуванні до розчину (2S)-2-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)амінопропілметансульфонат (8,40 г, 33,2 ммоль) в суміші ДМСО (50 мл) та KCN (6,51 г, 100,0 ммоль), охолодженій до 0°C, дода-

ють 18-краун-6 (9,05 г, 34,3 ммоль). Розчину дозволяють нагрітися до кімнатної температури, і далі нагрівають до 70°C, витримуючи при цій температурі протягом 1 год. Після охолодження при кімнатній температурі додають воду, і суміш екстрагують Et₂O. Ефірні фракції промивають сольовим розчином, сушать над натрію сульфатом, фільтрують та упарюють з одержанням 1,1-диметилетил-[(1S)-2-ціано-1-метилетил]карбамату (5,37 г, 88%) у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,32 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,44 (с, 9H), 2,52 (дд, J=4,0, 16,4 Гц, 1H), 2,74 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 4,65 (ш с, 1H).

б) [(3S)-3-Амінобутил](2-метилпропіл)аміну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-29.

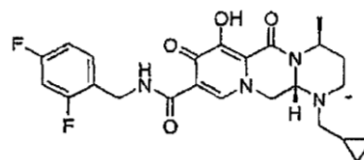
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 0,99 (м, 6H), 1,34 (м, 3H), 2,13-2,27 (м, 3H), 2,76 (м, 2H), 3,07 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 8,22 (м, 1H), 8,83 (м, <1H).

с) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (80 мг, 0,17 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил](2-метилпропіл)амін з вільною основною групою (107 мг, 0,74 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (76 мг, 76%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (39 мг, 80%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,76 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,32 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,45-1,50 (м, 1H), 1,60-1,69 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 2H), 2,21-2,27 (м, 1H), 2,73-2,79 (м, 1H), 2,87-2,93 (м, 1H), 4,16-4,25 (м, 2H), 4,45 (с, 1H), 4,57-4,68 (м, 2H), 4,96-5,01 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 2H), 7,32-7,38 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 12,56 (с, 1H); ES⁺ MS: 475 (M+1).

Приклад Z-32:

(4S,12aS)-1-(Циклопропілметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



а) 1,1-Диметилетил-[(1S)-3-[(циклопропілметил)аміно]-1-метилпропіл]карбамат. Захищений діамін одержують з використанням модифікованої методики, як описано в Прикладі Z-29. 1,1-Диметилетил-[(1S)-3-аміно-1-метилпропіл]карбамат (0,293 г, 1,56 ммоль), циклопропан карбоксальдегід (96 мкл, 1,30 ммоль) і натрію триацетоксиборгідрид (0,439 г, 2,07 ммоль) перемішують в суміші 1:1 безводного дихлоретану і тетрагідрофурану (10 мл) при кімнатній температурі протягом ночі.

Реакцію гасять додаванням насиченого розчину NaHCO_3 , після чого екстрагують етилацетатом, Об'єднані екстракти промивають насиченим розчином NaHCO_3 , далі сольовим розчином, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують та упарюють. Залишок очищують флеш-хроматографією (елюація з градієнтом $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 80:19:1 [37%]) на тонкому шарі силікагелю з одержанням 1,1-диметилетил-[(1S)-3-[(циклопропілметил)аміно]-1-метилпропіл-карбамату (76 мг, 26%) у вигляді прозорого масла.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,09-0,13 (м, 2H), 0,44-0,49 (м, 2H), 0,92-0,95 (м, 1H), 1,14 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,43-1,70 (м, 12H), 2,38-2,50 (м, 2H), 2,62-2,73 (м, 2H), 3,74 (м, 3H), 4,88 (м, 1H).

б) [(3S)-3-Амінобутил](циклопропілметил)аміні дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-29.

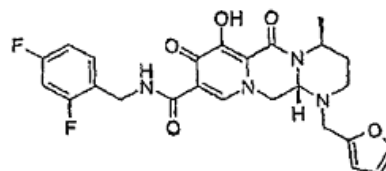
^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 0,40 (м, 2H), 0,64 (м, 2H), 1,15 (м, 1H), 1,34 (м, 3H), 2,12-2,25 (м, 2H), 2,82 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 8,25 (ш, <1H), 9,04 (ш, <1H),

с) (4S,12aS)-1-(Циклопропілметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (50 мг, 0,106 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил](циклопропілметил)аміну з вільною основною групою (44 мг, 0,31 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-1-(циклопропілметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (50 мг, 83%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2 з одержанням {4S,12aS)-1-(циклопропілметил)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (23 мг, 56%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,11 (м, 2H), 0,56-0,59 (м, 2H), 0,77 (м, 1H), 1,34 (д, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,46-1,50 (м, 1H), 2,04-2,13 (м, 1H), 2,30-2,34 (м, 1H), 2,46-2,51 (м, 1H), 2,90-2,96 (м, 1H), 3,16-3,19 (м, 1H), 4,21-4,30 (м, 2H), 4,51 (с, 1H), 4,58-4,67 (м, 2H), 5,00-5,05 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 2H), 7,31-7,37 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 12,55 (ш, 1H); ES^+ MS: 470 (M+1).

Приклад Z-33:

(4S,12aS)-N-(2,4-Дифторфеніл)метил]-1-(2-фуранілметил)-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3S)-3-Амінобутил](2-фуранілметил)аміну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-32.

^1H -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$) δ 1,27 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 1,96-2,05 (м, 1H), 2,14-2,19 (м, 1H), 3,00-3,04 (м, 2H), 3,38-3,39 (м, 1H), 4,11-4,18 (м, 2H), 6,34 (м, 1H), 6,59 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 8,18 (ш, <1H), 9,41 (ш, <1H).

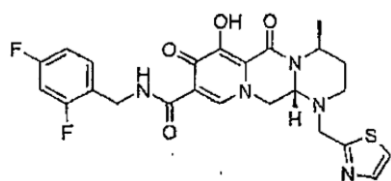
б) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-1-(2-фуранілметил)-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-

октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (36 мг, 0,076 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил](2-фуранілметил)аміну з вільною основною групою (70 мг, 0,42 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-(2-фуранілметил)-4-метил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (32 мг, 70%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-(2-фуранілметил)-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (20 мг, 76%), у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,24 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,45-1,49 (м, 1H), 2,04-2,13 (м, 1H), 2,77-2,82 (м, 1H), 2,94-8,01 (м, 1H), 3,65 (д, $J=15,6$ Гц, 1H), 3,89 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 4,27-4,31 (м, 1H), 4,39-4,41 (м, 1H), 4,49-4,53 (м, 1H), 4,58-4,66 (м, 1H), 4,98-5,03 (м, 1H), 6,24 (м, 1H), 6,36 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 2H), 7,31-7,39 (м, 1H), 7,40 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 10,47 (м, 1H), 12,50 (ш, 1H); ES^+ MS: 499 (M+1).

Приклад Z-34:

(4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(1,3-тіазол-2-ілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3S)-3-Амінобутил](1,3-тіазол-2-ілметил)аміну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-32.

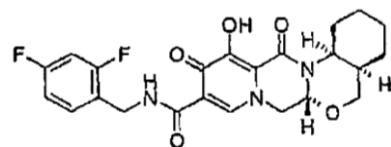
¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 1,28 (д, J=6,4 Гц, 3H), 2,05 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 3,20 (м, 2H), 3,39 (м, 1H), 4,51-4,58 (м, 2H), 7,52 (д, 1H), 7,82 (д, 1H).

б) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(1,3-тіазол-2-ілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (35 мг, 0,074 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил](1,3-тіазол-2-ілметил)аміну з вільною основною групою в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1-(1,3-тіазол-2-ілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (36 мг, 80%) у вигляді плівки. Здійснюють дебензилювання одержаного матеріалу на другій стадії у спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-26, з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(1,3-тіазол-2-ілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (18 мг, 60%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,30 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,49-1,53 (м, 1H), 2,12-2,18 (м, 1H), 2,93-2,96 (м, 1H), 3,07-3,13 (м, 1H), 3,99-4,03 (м, 1H), 4,13-4,17 (м, 1H), 4,24-4,27 (м, 1H), 4,57-4,61 (м, 3H), 5,03-5,06 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 2H), 7,26 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 10,40 (м, 1H), 12,48 (м, 1H), ES⁺ MS: 516 (M+1).

Приклад Z-35:

Рацемічний (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід



а) Рацемічний (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід. Рацемічний цис-2-гідроксиметил-1-циклогексиламіну гідрохло-

рид (24 мг, 0,186 ммоль) розчиняють в дихлорметановому розчині, що містить невелику кількість метанолу (до розчинення) та додають надлишок MP-Carbonate (Argonaut Technologies), суміш перемішують протягом 30 хв та MP-Carbonate видаляють фільтрацією. Розчин вільного аміну переносять в судину для обробки мікрохвилями що містить 16а (29 мг, 0,0617 ммоль). Додають одну краплю оцтової кислоти і розчин нагрівають протягом 10 хв при 140°C. Одержаний розчин абсорбують на б्रोунмілерит та матеріал очищують хроматографією на силікагелі (0-12% метанол/дихлорметан елюація з градієнтом) з одержанням цільового продукту у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 53%).

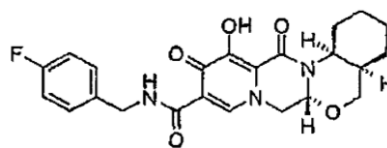
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,40 (м, 1H), 8 35 (с, 1H), 7,60 (м, 2H), 7 34-7,26 (м, 4H), 6,80 (м, 2H), 5,35-5,23 (м, 2H), 5,13 (м, 1H), 4,77 (м, 1H), 4,70 (м, 2H), 4,22 (дд, J=13,2, 3,2 Гц, 1H), 4,07 (дд, J=13,2, 6,4, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,76 (дд, J=11,2, 4,4, 1H), 2,22 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 1,74-1,40 (м, 6H), 1,17 (м, 1H); ES⁺ MS: 550 (M+1).

б) Рацемічний (4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід. Рацемічний (4aR,6aR,14aS)-N-(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксаміду (13 мг, 0,0236 ммоль) розчиняють в тетрагідрофурані та додають 10% (мас.) Pd/C (13 мг). Крізь розчин кілька разів пропускають водень, і суміш перемішують при тиску водню 1 атм. протягом 18 год до тих пір, поки за даними ТШХ реакція завершиться (5% метанол/дихлорметан). Суміш фільтрують крізь б्रोунмілерит, з елюванням сумішшю метанол/хлороформ, і фільтрат упарюють при зниженому тиску та очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням названої сполуки (7,3 мг, 73%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 12,45 (м, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 6,83-6,76 (м, 2H), 5,23 (м, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,26 (м, 1H), 4,12-4,01 (м, 2H), 3,83 (м, 1H), 2,30 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,80 (м, 1H), 1,67-1,40 (м, 5H), 120 (м, 1H); ES⁺ MS: 460 (M+1).

Приклад Z-36:

Рацемічний (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід.



а) Рацемічний (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід. У спосіб, подіб-

ний до описаного в Прикладі Z-35, з рацемічного цис-2-гідроксиметил-1-циклогексиламіну гідрохлориду (50 мг, 0,303 ммоль) та 16 (45 мг, 0,0995 ммоль) одержують рацемічний (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід (48 мг, 91%) у вигляді білої твердої речовини.

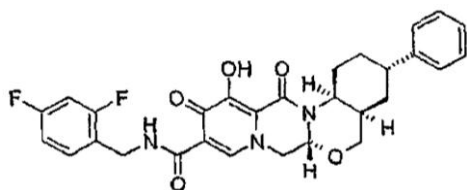
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,42 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,38-7,24 (м, 5H), 6,98 (м, 2H), 5,26-5,18 (м, 2H), 5,07 (м, 1H), 4,74 (м, 1H), 4,62-4,51 (м, 2H), 4,20 (дд, J=13,6, 4 Гц, 1H), 4,04 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,71 (дд, J=11,3, 4,8 Гц, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,82 (м, 1H), 1,73-1,63 (м, 2H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,48 (с, 1H), 1,38 (м, 1H), 1,14 (м, 1H); ES⁺ MS: 532 (M+3).

b) Рацемічний (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-37, з рацемічного (4aR,6aR,14aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксаміду (37 мг, 0,06 ммоль) та 10% (мас.) Pd/C (3 мг) одержують названу сполуку (18 мг, 58%) у вигляді білої твердої речовини після очищення за допомогою ВЕРХ.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 12,47 (с, 1H), 10,39 (м, 3H), 8,32 (с, 1H), 7,30 (м, 2H), 6,98 (м, 2H), 5,22 (м, 1H), 4,74 (м, 1H), 4,58 (м, 2H), 4,28 (дд, J=13,2, 4 Гц, 1H), 4,12-3,98 (м, 2H), 3,81 (дд, J=11,6, 4,8 Гц, 1H), 2,29 (м, 1H), 1,91-3,19 (м, 8H); ES⁺ MS: 442 (M H-1).

Приклад Z-37:

Рацемічний (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-3-феніл-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід).



a) Рацемічний (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-3-феніл-12-[(фенілметил)окси]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід.

У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з рацемічного [(3S,4aR,6aR,14aS)-2-аміно-5-фенілциклогексил]метанолу гідрохлориду (32 мг, 0,160 ммоль) та 16a (30 мг, 0,064 ммоль) одержують рацемічний (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-3-феніл-12-[(фенілметил)окси]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[3,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід (35 мг, 88%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,41 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,66 (м, 2H), 7,40-7,26 (м, 6H), 6,81 (м, 3H), 5,32-5,25 (м, 2H), 5,17 (м, 1H), 4,89 (м, 1H), 4,66-4,62 (м, 2H), 4,26 (дд, J=13,6, 4 Гц, 1H), 4,13-4,04 (м, 2H), 3,85 (дд, J=13,2, 4,4 Гц, 1H), 2,56 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 2,03-1,64 (м, 6H); ES⁺ MS: 626 (M+1).

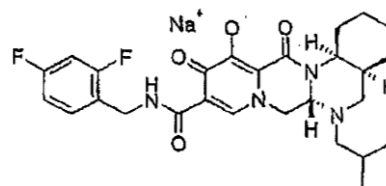
b) Рацемічний (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-3-феніл-1,3,4,4a,5,6a,7,13,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід.

Рацемічний (3S,4aR,6aR,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-3-феніл-12-[(фенілметил)окси]-1,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-декагідро-2H-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a][3,1]бензоксазин-10-карбоксамід (27 мг, 0,0432 ммоль) суспендують в метанолі, додають 10% (мас.) Pd/C (3 мг) та водень пропускають крізь системи кілька разів до тих пір, поки дані ТШХ не покажуть завершення реакції (5% метанол/дихлорметан). Суспензію фільтрують крізь бромнілмерит з елюацією сумішшю метанол/хлороформ, і фільтрат упарюють при зниженому тиску та очищують за допомогою ВЕРХ з одержанням названої в заголовку сполуки (13 мг, 57%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 12,40 (ш с, 1H), 10,37 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,37-7,28 (м, 3H), 7,24-7,15 (м, 4H), 6,79 (м, 2H), 5,78 (ш с, 1H), 4,85 (м, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,29 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 2H), 3,92 (дд, J=11,6, 4,8 Гц, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,46 (м, 1H), 2,07-1,64 (м, 7H); ES⁺ MS: 536 (M+1).

Приклад Z-38:

Рацемічний натрію (4aS,6aS,14aS)-10-((2,4-дифторфеніл)метиламіно)карбоніл-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-12-олат.



a) Рацемічний 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-(гідроксиметил)циклогексил]карбамат.

Рацемічний [(1R,2S,5S)-2-аміно-5-фенілциклогексил]метанолу гідрохлорид (800 мг, 4,82 ммоль) розчиняють в метанолі (40 мл) та біс(1,1-диметилетил) дикарбонаті (1,16 г, 5,30 ммоль), додають триетиламін (4 мл, 28,92 ммоль) і суміш перемішують протягом 18 год при кімнатній температурі. Розчинники видаляють при зниженому тиску, додають етилацетат та насичений водний розчин натрію бікарбонату, і продукт екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом, і розчинник видаляють при зниженому тиску. Очищення хроматографією на силікагелі (елюація з градієнтом від суміші 9:1 гексан/етилацетат до етилацетату) дає рацемічний 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-

(гідроксиметил)циклогексил]карбамат (934 мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 4,87 (м, 1H), 4,03-3,95 (м, 2H), 3,26 (м, 1H), 3,15 (м, 1H), 1,73-1,48 (м, 5H), 1,38 (с, 9H). 1,27-1,15 (м, 3H), 0,887 (м, 1H).

б) Рацемічний 1,1-диметилетил-(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамат. До розчину диметилсульфоксиду (0,2 мл, 2,88 ммоль) в дихлорметані (3 мл) при -78°C по краплях додають оксалілхлорид (0,72 мл, 1,44 ммоль). Суміш перемішують протягом 10 хв та додають по краплях рацемічний 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-(гідроксиметил)циклогексил]карбамат (220 мг, 0,961 ммоль) в дихлорметані з перемішуванням протягом 10 хв. Повільно додають триетиламін (0,53 мл, 3,84 ммоль), і реакційну суміш перемішують при -78°C, витримуючи при цій температурі протягом 1 год, та дозволяють нагрітися до кімнатної температури. Додають воду і продукт екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції промивають сольовим розчином та сушать над натрію сульфатом. Видалення розчинників при зниженому тиску дає рацемічний 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамат (223 мг, кількісний вихід) у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 9,61 (с, 1H), 5,19 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 1,85 (м, 1H), 1,63-1,49 (м, 4H), 1,37-1,16 (м, 12H).

с) Рацемічний 1,1-диметилетил ((1S,2S)-2-((2-метилпропіл)аміно)метил]циклогексил]карбамат. Рацемічний 1,1-диметилетил[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамат (223 мг, 0,982 ммоль) розчиняють в діхлоретані, додають (2-метилпропіл)аміні (0,15 мл, 1,47 ммоль) і натрію триацетоксиборгидрид (290 мг, 1,37 ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. Додають водний розчин натрію бікарбонату і продукт екстрагують дихлорметаном. Об'єднані екстракти сушать над натрію сульфатом і розчинники видаляють при зниженому тиску.

Очищення хроматографією на силікагелі (елюація з градієнтом від дихлорметану до суміші 1% амонію гідроксиду/19% метанолу/80% дихлорметану) дає рацемічний 1,1-диметилетил((1S,2S)-2-((2-метилпропіл)аміно)метил]циклогексил]карбамат (112 мг, 40%) у вигляді прозорого безбарвного масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 6,06 (ш с, 1H), 3,76 (ш с, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,43-2,37 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 1,81 (м, 1H), 1,7H,59 (м, 3H), 1,44-1,32 (м, 14H), 1,27-1,19 (м, 2H), 0,866 (м, 6H).

д) Рацемічний (1S,2S)-2-((2-метилпропіл)аміно)метил]циклогексанаміну гідрохлорид.

У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-3, стадія е, з рацемічного 1,1-диметилетил ((1S,2S)-2-((2-метилпропіл)аміно)метил]циклогексил]карбамату (112 мг, 0,394 ммоль) одержують (1S,2S)-2-((2-метилпропіл)аміно)метил]циклогексанаміну гідрохлорид (130 мг, >100%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) δ 8,68-8,28 (м, 1H), 3,62 (ш с, 1H), 3,26 (м, 1H), 2,83-2,78 (м, 3H), 2,54 (ш с, 3H), 2,12 (м, 1H), 1,82-1,66 (м, 3H), 1,53-1,39 (м, 5H), 0,96 (м, 6H), 0,766 (м, 1H).

е) Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з рацемічного (1S,2S)-2-((2-метилпропіл)аміно)метил]циклогексанаміну гідрохлориду (130 мг, 0,508 ммоль) та 16a (55 мг, 0,117 ммоль) одержують рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід (44 мг, 62%) з діастереомерним співвідношенням 12:1.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,46 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,37-7,24 (м, 4H), 6,79 (м, 2H), 5,30-5,23 (м, 2H), 4,75-4,56 (м, 3H), 4,23-4,09 (м, 3H), 2,69-2,66 (м, 2H), 2,21-1,98 (м, 3H), 1,80 (м, 1H), 1,71-1,33 (м, 6H), 1,26-1,19 (м, 2H), 0,810 (м, 3H), 0,720 (м, 3H); ES⁺ MS. 605 (M+1).

ф) Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-37, з рацемічного (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід (39 мг, 0,064 ммоль) та 10% (мас.) Pd/C (7 мг) одержують рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід (36 мг, >100%) у вигляді твердої речовини рудого кольору.

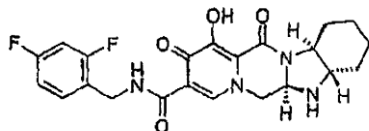
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 12,60 (ш с, 1H), 10,43 (ш с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 4,77 (м, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,49 (ш с, 1H), 4,30-4,13 (м, 2H), 3,63-3,40 (м, 2 H), 2,88-2,71 (м, 2H), 2,32-2,21 (м, 2H), 2,05 (м, 1H), 1,88-1,13 (м, 7H), 0,830 (м, 3H), 0,760 (м, 3H); AP⁺MS: 515 (M+1).

г) Рацемічний натрію (4aS,6aS,14aS)-10-(((2,4-дифторфеніл)метил)аміно)карбоніл)-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-12-олат. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-1, з рацемічного (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-(2-метилпропіл)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксаміду (37 мг, 0,071 ммоль) та 1 н натрію гідроксиду (0,07 мл) одержують на-

звану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору (26 мг, 68%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ 10,73 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,00 (м, 1H), 4,59-4,41 (м, 3H), 4,28 (м, 2H), 4,14 (ш с, 1H), 2,63-2,60 (м, 2H), 1,98-1,61 (м, 5H), 1,48-1,36 (м, 4H), 0,997 (м, 3H), 0,760 (м, 3H), 0,600 (м, 2H); AP+ MS: 515 (M+1 вільної кислоти).

Приклад Z-39:



а) (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-2,13-діоксо-1-[(фенілметил)окси]-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-

піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід та (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2,13-діоксо-1-[(фенілметил)окси]-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-2, з [(1S,2S)-2-аміноциклогексил]аміну (122 мг, 107 ммоль) та 16а (200 мг, 0,426 ммоль) одержують (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2,13-діоксо-1-[(фенілметил)окси]-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід (58 мг) та (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2,13-діоксо-1-[(фенілметил)окси]-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід (10,6 мг) після розділення діастереомерів з використанням хроматографії на силікагелі (0-12% метанол/дихлорметан), (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2,13-діоксо-1-[(фенілметил)окси]-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1,2-а]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксаміду (основний ізомер).

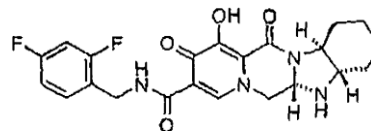
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,40 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,40-7,25 (м, 4H), 6,81 (м, 2H), 5,32 (д, J=10 Гц, 1H), 5,13 (д, J=10 Гц, 1H), 4,64-4,58 (м, 3H), 4,21 (дд, J=12,4, 3,2 Гц, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,53 (м, 1H), 2,01-1,79 (м, 4H), 1,36-1,24 (м, 4H); ES⁺ MS: 535 (M+1).

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-2,13-діоксо-1-[(фенілметил)окси]-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід (мінорний діастереомер): ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,33 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,61 (м, 2H), 7,39-7,28 (м, 3H), 6,79 (м, 2H), 5,29 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,05 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,84 (м, 1H), 4,60 (м, 2H), 3,90-3,84 (м, 2H), 3,07 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,90-1,51 (м, 4H), 1,33-1,19 (м, 4H); MS дані співпадають з даними для його діастереомеру.

(6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід.

Приклад Z-40:

(6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід.



б) (Наприклад, Z-39) (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід.

У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-37, з одержаного на стадії а мінорного діастереомеру (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2,13-діоксо-1-[(фенілметил)окси]-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід (7 мг, 0,0131 ммоль) та 10% (мас.) Pd/C (каталітична кількість) одержують (6aR,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід (2,8 мг, 48%) після очищення за допомогою ВЕРХ.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 12,15 (ш с, 1H), 10,42 (ш с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,36 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 5,01 (м, 1H), 4,63 (м, 2H), 4,16 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,06-2,93 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,18 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,60-1,13 (м, 4H), 0,893-0,840 (м, 2H); ES⁺ MS: 445 (M+1).

с) (Наприклад, Z-40). (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід.

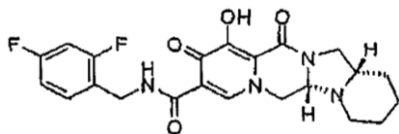
У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-37, з основного діастереомеру (30 мг, 0,0561 ммоль), одержаного на стадії а, та 10% (мас.) Pd/C (каталітична кількість) одержують (6aS,7aS,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1-гідрокси-2,13-діоксо-2,6а,7,7а,8,9,10,11,11а,13-декагідро-6Н-піридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]бензімідазол-3-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини (15 мг, 60%) після очищення за допомогою ВЕРХ.

¹H-ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) δ 10,41 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,30 (м, 1H), 6,77 (м, 2H), 4,77 (м, 1H), 4,57 (м, 2H), 4,45 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 1,87-1,84 (м, 2H), 1,47-1,33 (м, 4H); ES⁺ MS: 445 (M+1).

Приклад Z-41:

(5aS,14aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,4,5а,6,10,12,14,14а-

декагідропіrido[1,2-а]піrido[1',2':3,4]імідазо[1,2-д]піразин-9-карбоксамід.



а) (5aS,14aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-10,12-діоксо-11-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,5а,6,10,12,14,14а-декагідропіrido[1,2-а]піrido[1',2':3,4]імідазо[1,2-д]піразин-9-карбоксамід.

У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-18, з 16а (50 мг, 0,108 ммоль) та [(2S)-2-піперидинілметил]аміну гідрохлориду (50 мг, 0,2B9 ммоль, одержаного з способом, подібним до описаного в Прикладі Z-18) одержують (5aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10,12-діоксо-11-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,5а,6,10,12,14,14а-декагідропіrido[1,2-а]піrido[1',2':3,4]імідазо[1,2-д]піразин-9-карбоксамід (40 мг, 78%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,43 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,59-7,25 (м, 4H), 6,81 (м, 2H), 5,38 (д, J=10 Гц, 1H), 5,19 (д, J=10 Гц, 1H), 4,65-4,62 (м, 2H), 4,20 (дд, J=12,2, 8 Гц, 1H), 4,00 (дд, J=12,4, 2,8 Гц, 1H), 3,85 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,77-1,58 (м, 2H), 1,39-1,24 (м, 2H); ES⁺ MS: 535 (M+1).

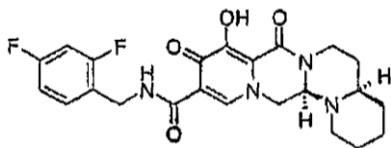
б) (5aS,14aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,4,5а,6,10,12,14,14а-декагідропіrido[1,2-а]піrido[1',2':3,4]імідазо[1,2-д]піразин-9-карбоксамід.

У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-37, з (5aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10,12-діоксо-11-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,5а,6,10,12,14,14а-декагідропіrido[1,2-а]піrido[1',2':3,4]імідазо[1,2-д]піразин-9-карбоксамід (18 мг, 0,0337 ммоль) та 10% (мас.) Pd/C (каталітична кількість) одержують названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 87%) після очищення за допомогою ВЕРХ.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 11,71 (ш с, 1H), 10,36 (ш с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 4,64-4,57 (м, 2H), 4,28 (м, 1H), 4,12 (м, 1H), 3,92-3,89 (м, 2H), 3,22 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 2,28 (м, 1H), 1,97-1,89 (м, 2H), 1,78 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,43-1,36 (м, 2H) і ES⁺ MS: 445 (M+1).

Приклад Z-42:

(4aR,14aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-9-гідрокси-8,10-діоксо-2,3,4,4а,5,6,8,10,14,14а-декагідро-1H-піrido[1,2-с]піrido[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід.



а) Фенілметил-(2R)-2-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилат. За способом, подібним до

описаного в Прикладі Z-3а, з (2R)-1-[(фенілметил)окси]карбоніл}-2-піперидинкарбонової кислоти (4,93 г, 18,75 ммоль) одержують фенілметил (2R)-2-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилат (2,24 г, 48%) у вигляді масла, що затвердіває при стоянні до білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,36-7,26 (м, 5H), 5,18-5,10 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 4,03 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 2,96 (ш с, 1H), 1,71-1,42 (м, 6H).

б) Фенілметил-(2R)-2-(ціанометил)-1-піперидинкарбоксилат. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-3b, з фенілметил-(2R)-2-(гідроксиметил)-1-піперидинкарбоксилату (1,00 г, 4,38 ммоль) одержують фенілметил-(2R)-2-[(1(4-метилфеніл)сульфоніл)окси]метил)-1-піперидинкарбоксилат (1,05 г, чистота 59 з неопisanого побічного продукту) у вигляді прозорого безбарвного масла після очищення з використанням хроматографії на силікагелі (10-100% етилацетат-гексан). Необхідно використовувати одержаний матеріал на наступній стадії якомога швидше, в протилежному випадку виходи різко знижуються. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-3с, з фенілметил-(2R)-2-[(1(4-метилфеніл)сульфоніл)окси]метил)-1-піперидинкарбоксилату (1,05 г, 2,61 ммоль) та натрію ціаніду (383 мг, 7,82 ммоль) одержують фенілметил-(2R)-2-(ціанометил)-1-піперидинкарбоксилат (171 мг, 25%) у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,35-7,29 (м, 5H), 5,13 (с, 2H), 4,65 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,60 (м, 2H), 1,82-1,67 (м, 4H), 1,54-1,39 (м, 2H).

д) Фенілметил-(2R)-2-(2-аміноетил)-1-піперидинкарбоксилат. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-3d, з фенілметил-(2R)-2-(ціанометил)-1-піперидинкарбоксилату (171 мг, 0,663 ммоль) одержують фенілметил-(2R)-2-(2-аміноетил)-1-піперидинкарбоксилат (119 мг, 68%) у вигляді чистого безбарвного залишку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 7,32-7,25 (м, 5H), 5,08 (м, 2H), 4,39 (ш с, 1H), 4,01 (ш с, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 3H), 1,63-1,35 (м, 6H).

е) {2-[(2R)-2-Піперидиніл]етил}амін. Фенілметил-(2R)-2-(2-аміноетил)-1-піперидинкарбоксилат (119 мг, 0,454 ммоль) розчиняють в метанолі та додають 10% (мас.) Pd/C (120 мг). Водень пропускають крізь розчин протягом 15 хв, і реакційну суміш перемішують в атмосфері водню під тиском 1 атм протягом 18 год до тих пір, поки результати ТШХ показують завершення реакції (1% амонію гідроксиду/19% метанолу/80% дихлорметану). Суспензію фільтрують крізь бромнілперит з елюванням за допомогою метанолу, і фільтрат обережно упарюють при зниженому тиску з одержанням прозорої безбарвної рідини (58 мг, кількісний вихід).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 2,99 (м, 1H), 2,71-2,66 (м, 2H), 2,57-2,48 (м, 2H), 1,72 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,48-1,42 (м, 2H), 1,35-1,25 (м, 2H), 1,05 (м, 1H).

ф) (4aR,14aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-8,10-діоксо-9-[(фенілметил)окси]-

2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-декагідро-1H-піридо[1,2-с]піридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з 16a (50 мг, 0,106 ммоль) та {2-[(2R)-2-піперидиніл]етил}амін (58 мг, 0,454 ммоль) одержують (4aR,14aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-8,10-діоксо-9-[(фенілметил)окси]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-декагідро-1H-піридо[1,2-с]піридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід (47 мг, 81%).

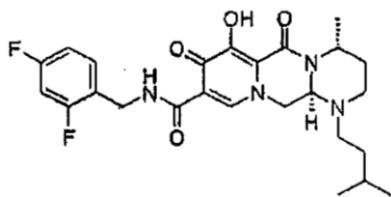
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,50 (ш с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,60 (с, 2H), 7,38-7,24 (м, 4H), 6,80 (м, 2H), 5,29-5,22 (м, 2H), 4,66-4,56 (м, 3H), 4,30 (м, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,78 (ш с, 1H), 2,86-2,80 (м, 2H), 2,18 (ш с, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,68-1,36 (м, 6H), 1,23 (ш с, 2H); ES⁺ MS: 549 (M+1).

г) (4aR,14aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-9-гідрокси-8,10-діоксо-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-декагідро-1H-піридо[1,2-с]піридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-37, з (4aR,14aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-8,10-діоксо-9-[(фенілметил)окси]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-декагідро-1H-піридо[1,2-с]піридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксаміду (47 мг, 0,0857 ммоль) з каталітичної кількості 10% (мас.) Pd/C одержують названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (19 мг, 54%) після очищення за допомогою ВЕРХ.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 10,49 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 4,67-4,56 (м, 3H), 4,41 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,93 (с, 1H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,28 (ш с, 1H), 2,01 (м, 1H), 1,68-1,54 (м, 4H), 1,44 (м, 1H), 1,29-1,23 (м, 3H), 0,850 (м, 1H); ES⁺ MS: 459 (M+1).

Приклад Z-43:

(4R,12aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3R)-3-Амінобутил](3-метилбутил)амшу дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-32. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 0,87 (д, J=5,2 Гц, 6H), 1,32 (м, 3H), 1,61 (м, 3H), 2,10-2,20 (м, 2H), 2,90-3,04 (м, 4H), 3,45 (м, 1H), 8,23 (ш, <1H), 8,96 (ш, <1H).

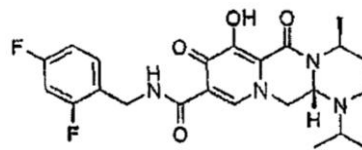
б) (4R,12aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1,2':4,5]піразино[3,2-а]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію

акцію 16a (40 мг, 0,085 ммоль) та [(3R)-3-амінобутил] (3-метилбутил)амін (46 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4R,12aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід (44 мг, 90%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4R,12aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (11 мг, 30%) у вигляді практично білої речовини.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,84 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,86 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,24-1,80 (м, 5H), 1,47-1,53 (м, 2H), 2,02-2,11 (м, 1H), 2,36-2,43 (м, 1H), 2,54-2,61 (м, 1H), 2,77-2,92 (м, 2H), 4,16-4,26 (м, 2H), 4,44 (м, 1H), 4,02-4,62 (м, 2H), 4,95-5,02 (м, 1H), 6,75-6,81 (м, 2H), 7,31-7,37 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 10,43 (м, 1H), 12,54 (с, 1H); ES⁺ MS: 489 (M+1).

Приклад Z-44:

(4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1,2':4,5]піразино[3,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



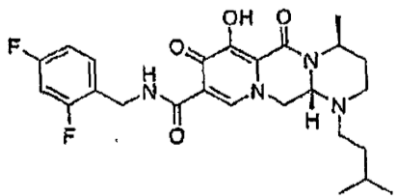
а) [(3S)-3-Амінобутил](1-метилетил)аміну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-29. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 1,20-1,25 (м, 9H), 1,93-2,02 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 3,20-3,29 (м, 2H), 8,04 (ш, <1H), 8,64 (ш, <1H).

б) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (60 мг, 0,13 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил](1-метилетил)аміну з вільною основою групою (55 мг, 0,42 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (40 мг, 57%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (17 мг, 50%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,02 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,07 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,33 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,55-1,58 (м, 1H), 1,94-2,03 (м, 1H), 2,70-2,77 (м, 1H), 2,81-2,86 (м, 1H), 3,11-3,18 (м, 1H), 4,17 (дд, J=3,0, 13,8 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=3,2, 14,0 Гц, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,59-4,69 (м, 2H), 4,97-5,00 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 2H), 7,33-7,39 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 10,50 (м, 1H), 12,55 (с, 1H); ES⁺ MS: 461 (M+1),

Приклад Z-45:

(4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3S)-3-Амінобутил](3-метилбутил)аміну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-32. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 0,86 (д, J=5,6 Гц, 6H), 1,27 (д, J=6,0 Гц, 3H), 1,58 (м, 3H), 2,03-2,14 (м, 2H), 2,87-2,99 (м, 4H), 3,38 (м, 1H), 8,15 (ш, <1H), 8,87 (ш, <1H).

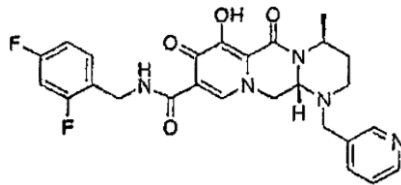
б) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (0,100 г, 0,21 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил](3-метилбутил)аміну з вільною основною групою (0,104 г, 0,66 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід (88 мг, 72%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(3-метилбутил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (55 мг, 74%).

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,84 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,85 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,24-1,37 (м, 5H), 1,45-1,63 (м, 2H), 2,02-2,11 (м, 1H), 2,37-2,44 (м, 1H), 2,56-2,63 (м, 1H), 2,80-2,92 (м, 2H), 4,22-4,29 (м, 2H), 4,45 (с, 1H), 4,62-4,63 (м, 2H), 4,97-5,00 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 2H), 7,31-7,37 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 10,48 (м, 1H), 12,53 (ш, 1H); ES⁺ MS: 489 (M+1).

Приклад Z-46:

(4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(3-піридинілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-

октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідино-9-карбоксамід.



а) 1,1-Диметилетил-[(1S)-1-метил-3-[(3-піридинілметил)аміно]пропіл]карбамат.

Захищений діамін одержують з використанням модифікованої методики, як описано в Прикладі Z-32. Розчин 1,1-диметил етил-[(1S)-3-аміно-1-метилпропіл]карбамату (0,296 г, 1,6 ммоль) та 3-піридинокарбоксальдегіду (120 мкл, 1,3 ммоль) в суміші безводного дихлоретану і тетрагідрофурану (1:1, 10 мл) обробляють оцтовою кислотою (374 мкл, 6,6 ммоль) та перемішують протягом 30 хв. Додають натрію триацетоксиборгідрид (0,444 г, 2,1 ммоль) та розчин перемішують протягом 2 год. Одержану суміш обробляють та очищують, як описано в Прикладі Z-32, з одержанням 1,1-диметилетил-[(1S)-1-метил-3-[(3-піридинілметил)аміно]пропіл]карбамату (0,245 г, 66%) у вигляді прозорого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,46-1,54 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 2,61-2,75 (м, 2H), 3,73-3,80 (м, 3H), 4,86 (м, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H), 7,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,48 (м, 1H), 8,53 (м, 1H).

б) [(3S)-3-Амінобутил](3-піридинілметил)аміну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-29.

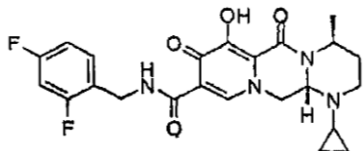
с) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(3-піридинілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (60 мг, 0,13 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил](3-піридинілметил)аміну з вільною основною групою (83 мг, 0,47 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1-(3-піридинілметил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5] піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (72 мг, 95%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(3-піридиніл)-9-метил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (34 мг, 56%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,37 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,43-1,47 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,60-2,92 (м, 2H), 3,53 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,82 (д, J=34,4 Гц, 1H), 4,23-4,31 (м, 2H), 4,55-4,64 (м, 3H), 5,06-5,11 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 2H), 7,20-7,20 (м, 1H), 7,31-7,36

(м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 10,39 (м, 1H), 12,5 (ш, 1H); ES⁺ MS: 510 (M+1).

Приклад Z-47:

(4S,12aS)-1-Циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



а) 1,1-Диметилетил [(1S)-1-метил-3-оксопропіл]карбамат. При перемішуванні до розчину 1,1-диметилетил-[(1S)-2-ціано-1-метилетил]карбамат (0,656 г, 3,56 ммоль) в безводному ефірі охолоджують до -40°C додають по краплях 1,0 М розчин діізобутилалюмінію гідрид в гексані (14,2 мл, 14,2 ммоль) протягом 20 хв. Перемішування продовжують при цій температурі ще протягом 20 хв. Розчин жовтого кольору гасять за допомогою солі Рошелле (Rochelle) та одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Тверду речовину відфільтровують крізь броунмілерит і промивають етилацетатом. Органічні фракції промивають сольовим розчином, упарюють та очищують флеш-хроматографією (10-100% KtOAc/гексану) з одержанням 1,1-диметилетил-[(1S)-1-метил-3-оксопропіл]карбамату (0,193 г, 30%) у вигляді прозорого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,22 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,41 (с, 9H), 2,53-2,65 (м, 2H), 4,08-4,13 (м, 1H), 4,63 (м, 1H), 9,74-9,75 (м, 1H).

б) 1,1-Диметилетил-[(1S)-3-(циклопропіламіно)-1-метилпропіл]карбамат. Захищений діамін одержують з використанням модифікованої методики, як описано в Прикладі Z-32. Розчин 1,1-диметилетил-[(1S)-2-ціано-1-метил-3-оксопропіл]карбамату (0,178 г, 0,95 ммоль) та циклопропіламіну (197 мкл, 2,85 ммоль) в безводному дихлоретані (10 мл) обробляють оцтовою кислотою (272 мкл, 4,8 ммоль) та перемішують протягом 30 хв. Додають натрію триацетоксиборгідрид (0,444 г, 2,1 ммоль) та розчин перемішують протягом 20 год. Одержану суміш обробляють та очищують, як описано в Прикладі Z-32, з одержанням 1,1-диметилетил [(1S)-3-(циклопропіламіно)-1-метилпропіл]карбамату (0,136 г, 63%) у вигляді прозорого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,32-0,42 (м, 4H), 3,12 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,39-1,51 (м, 10H), 1,58-1,92 (м, 2H), 2,05-2,10 (м, 1H), 2,67-2,80 (м, 2H), 3,71 (м, 1H), 4,78 (м, 1H).

с) [(3S)-3-Амінобутил]циклопропіламіну дигідроксид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-29. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 0,70-0,75 (м, 2H), 0,90-0,94 (м, 2H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H), 3,84-1,94 (м, 1H), 1,97-2,05 (м, 1H), 2,49-2,54 (м, 1H), 2,99-3,04 (м, 2H), 3,23-3,28 (м, 1H).

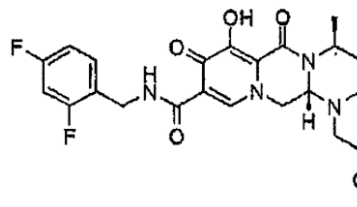
д) (4S,12aS)-1-Циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.

Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (80 мг, 0,17 ммоль) та (3S)-3-амінобутилциклопропіламін з вільною основною групою (75 мг, 0,59 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-1-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (74 мг, 80%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-1-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (32 мг, 52%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,37-0,54 (м, 3H), 0,64-0,70 (м, 1H), 1,35 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,45-1,49 (м, 1H), 1,76-1,80 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 2,86-2,93 (м, 1H), 2,99-3,04 (м, 1H), 4,30 (дд, J=4,0, 13, 6 Гц, 1H), 4,49-4,67 (м, 4H), 5,00-5,07 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 1H), 8,28 (с, 1H), 10,49 (м, 1H), 12,53 (с, 1H); ES⁺ MS: 459(M+1).

Приклад Z-48:

(4S,12aS)-N-1(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-[2-(метилокси)етил]-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3S)-3-Амінобутил][2-(метилокси)етил]аміну дигідроксид. Захищений діамін, 1,1-диметилетил-[(1S)-1-метил-3-[[2-(метилокси)етил]аміно]пропіл]карбамат, одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-47. Далі одержують[(3S)-3-амінобутил][2-(метилокси)етил]аміну дигідроксид за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-29.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 1,21 (д, J=5,6 Гц, 3H), 1,93 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 2,98-3,05 (м, 4H), 3,22 (м, 2H), 3,26-3,31 (м, 4H), 8,06 (ш, <1H), 8,81 (ш, <1H).

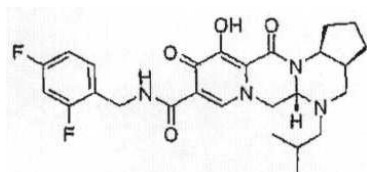
б) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-[2-(метилокси)етил]-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють ре-

акцію 16a (60 мг, 0,13 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил][2-(метилокси)етил]аміну з вільною основною групою (53 мг, 0,37 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-1-[2-(метилокси)етил]-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід (47 мг, 63%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2 з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-[2-(метилокси)етил]-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (38 мг, 97%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,34 (д, J=7, 2 Гц, 3H), 1,49 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 2,67-2,70 (м, 1H), 2,81-2,92 (м, 2H), 3,06-3,15 (м, 1H), 3,30-3,37 (м, 4H), 3,58-3,63 (м, 1H), 4,20 (дд, J=3,4, 14,2 Гц, 1H), 4,50-4,59 (м, 1H), 4,62-4,65 (м, 3H), 5,00-5,03 (м, 1H), 6,75-6,81 (м, 2H), 7,81-7,37 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 12,54 (с, 1H); ES⁺ MS: 477 (M+1).

Приклад Z-49:

Рацемічний (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-5-(2-метилпропіл)-10,12-діоксо-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-декагідро-1H-циклопента[е]піrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід.



а) Рацемічний (1S,2S)-2-[(2-тетилпропіл)аміно]метил}циклопентанаміну гідрохлорид. У спосіб, подібний до Прикладу Z-18a-с із рацемічної (1R,2S)-2-[(1,1-диметил-етил)окси]карбоніл}аміно}циклопентанекарбонової кислоти (255 мг, 1,31 ммоль) одержують рацемічний 1,1-диметилетил(1S,2S)-2-(амінометил)циклопентил}карбамат (153 мг, 64% для 3 стадій) як залишок біло-зеленого кольору. Відновлювальне амінування з використанням ізомасляного альдегіду з подальшим зняттям захисту, як описано в Z-38, стадії с та d, відповідно, дає рацемічний (1S,2S)-2-[(2-метилпропіл)аміно]метил}циклопентанаміну гідрохлорид (305 мг, 39% для 5 стадій з амінокислоти). ¹H-ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) 8,90 (ш с, <1H), 8,64 (ш с, <1H), 8,28 (м, 1H), 3,97 (ш с, 1H), 3,37 (м, 1H), 2,83-2,69 (м, 3H), 2,18-1,69 (м, 7H), 0,996 (м, 6H).

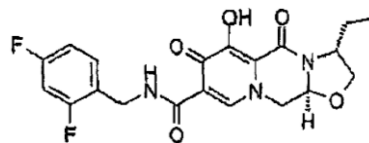
б) Рацемічний (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-5-(2-метилпропіл)-10,12-діоксо-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-декагідро-1H-циклопента[с]піrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з рацемічного (1S,2S)-2-[(2-метилпропіл)аміно]метил}циклопентанаміну

гідрохлориду (105 мг, 0,434 ммоль) та 16a (56 мг, 0,119 ммоль) одержують рацемічний (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5-(2-метилпропіл)-10,12-діоксо-11-[(фетлметил)окси]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-декагідро-1H-циклопента[е]піrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід (52 мг, 74%) з одержаного матеріалу знімають захист на другій стадії за методикою, подібної до описаної в Прикладі Z-37. Таким чином, з рацемічного (3aS,5aS,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5-(2-метилпропіл)-10,12-діоксо-11-[(фенілметил)окси]-2,3,3a,4,5,5a,6,10,12,13a-декагідро-1H-циклопента[е]піrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (48 мг, 0,081 ммоль) та 10% Pd/C (каталітична кількість), названу сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення за допомогою ВЕРХ (30 мг, 75%).

¹H-ЯМР (CDCl₃) 12,59 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 4,83 (с, 1H), 4,63-4,58 (м, 3H), 4,29 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 2,91 (м, 1H), 2,46-2,32 (м, 3H), 2,15-2,09 (м, 2H), 3,85-1,6,1 (м, 5H), 1,39 (м, 1H), 0,88 (м, 6H); ES⁺ MS: 501 (M+1).

Приклад Z-50:

(3R,11aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-3-етил-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксатіазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.

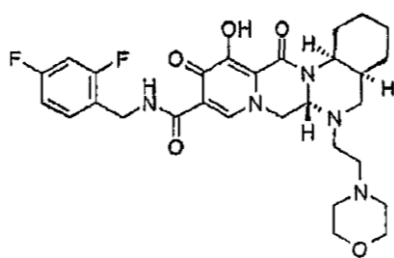


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16a (40 мг, 0,09 ммоль) та (2R)-2-аміно-1-бутанолу (0,02 мл, 0,21 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-етил-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксатіазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (40 мг, 93%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3R,11aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-етил-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксатіазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід (30 мг, 91%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3 1,49 (ш, 1H), 10,28 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 5,30 (м, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,45-4,32 (м, 3H), 3,93-3,86 (м, 2H), 2,11 (м, 1H), 1,65 (м, 1H), 0,98 (т, J=7,6 Гц, 3H); ES⁺ MS: 420 (M+1).

Приклад Z-51:

Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-1,2-(4-морфолініл)етил]-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,34a-додекагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксамід



а) Рацемічний 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамат. Альтернативною методикою наведених в Прикладі Z-38b є наступна: до розчину періодату Десс-Мартіна (564 мг, 1,33 ммоль) в дихлорметані додають рацемічний 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-(гідроксиметил)циклогексил]карбамату (305 мг, 1,33 ммоль, див. Приклад Z-38a) по краплях у вигляді розчину в дихлорметані. Реакційну суміш перемішують протягом 1 год при кімнатній температурі до тих пір, поки результати ТШХ покажуть завершення реакції (суміш гексану/етилацетат [1:1], забарвлення KMnO_4). Реакцію гасять за допомогою водних розчинів натрію бікарбонату та натрію тіосульфату, екстрагують дихлорметаном та об'єднані органічні фракції сушать над натрію сульфатом. Хроматографія на силікагелі (елюція з градієнтом 0-50% етилацетат/гексан) дає рацемічний 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамат (280, 93%). Див. Приклад Z-38b щодо даних ЯМР.

б) Рацемічний [(1S,2S)-2-аміноциклогексил]метил[2-(4-морфолініл)етил]аміну гідрохлорид. За способом, подібним до описаного в Прикладі Z-38c-d, з рацемічного 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамату (78 мг, 0,341 ммоль, одержаного з використанням методики з Прикладу Z-38b), та [2-(4-морфолініл)етил]аміну (67 мг, 0,515 ммоль) одержують рацемічний [(1S,2S)-2-аміноциклогексил]метил[2-(4-морфолініл)етил]аміну гідрохлорид (95 мг, 78% для 2 стадій) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (метанол- d_4 / CDCl_3) 8,18 (ш с, 1H), 3,84-3,493 (м, 11H), 3,19-3,119 (м, 5H), 2,42 (м, 1H), 2,11 (ш с, 2H), 1,87-1,17 (м, 10H).

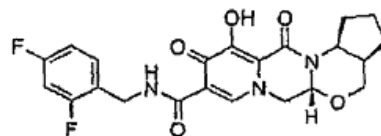
с) Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6,12-(4-морфолініл)етил]-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з рацемічного [(1S,2S)-2-аміноциклогексил]метил[2-(4-морфолініл)етил]аміну гідрохлориду (95 мг, 0,272 ммоль) та 16a (45 мг, 0,0957 ммоль) одержують рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-C-12-(4-морфолініл)етил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксамід (27 мг, 43%). З одержаного матеріалу знімають захист на другій стадії за методикою, подібною до описаної в Прикладі Z-37. 3 рацемічного (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-

дифторфеніл)метил]-6-[2-(4-морфолініл)етил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксаміду (27 мг, 0,0408 ммоль) та 10% Pd/C (1 мг) названу сполуку одержують у вигляді білої твердої речовини після очищення ВЕРХ.

^1H -ЯМР (CDCl_3) 12,30 (ш с, <1H), 10,41 (ш с, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,34 (м, 2H), 6,78 (м, 2H), 4,76 (м, 1H), 4,62-4,54 (м, 3H), 4,29 (м, 2H), 3,65 (м, 4H), 3,01 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,58-2,42 (м, 7H), 2,21 (м, 1H), 1,89-1,23 (м, 8H); ES^+ MS: 572 (M+1).

Приклад Z-52:

Рацемічний (3aR,5aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-декагідропіридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазин-9-карбоксамід



а) Рацемічний 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-(гідроксиметил)циклопентил]карбамат, рацемічний (1R,2S)-2-[(1,1-диметилетил)окси]карбоніл)аміно)циклопентанкарбонова кислота (22 мг, 0,096 ммоль) розчиняють в тетрагідрофурані та вміщують в баню з водою та льодом. Додають триетиламін, з наступним повільним додаванням метилхлорформіату. Реакційну суміш перемішують протягом 10 хв на льодяній бані та додають натрію боргідрид. Далі повільно додають метанол та продовжують перемішування протягом двох годин, до тих пір, поки розтане лід в бані. Додають 1 М розчин калію гідросульфату, реакційну суміш частково упарюють, та продукт екстрагують дихлорметаном. Об'єднані органічні фракції промивають розчином натрію бікарбонат, сольовим розчином, та сушать над натрію сульфатом. Видалення розчинників при зниженому тиску дає рацемічний 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-(гідроксиметил)циклопентил]карбамат (25 мг, >100%).

^1H ЯМР (CDCl_3) 4,50 (ш с, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,64 (м, 3H), 1,52 (м, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,11 (м, 2H).

б) Рацемічний [(1R,2S)-2-аміноциклопентил]метанолу гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі, з рацемічного 1,1-диметилетил[(1S,2R)-2-(гідроксиметил)циклопентил]карбамату та 4 н HCl одержують рацемічний [(1R,2S)-2-аміноциклопентил]метанолу гідрохлорид (20 мг, кількісний вихід).

^1H ЯМР (метанол- d_4 / CDCl_3) 7,76 (ш с, <1H), 3,73 (м, 1H), 3,61-3,28 (м, 3H), 2,27 (ш с, 1H), 2,01 (м, 201 (м, 1H), 1,74-1,70 (м, 2H), 1,56-1,42 (м, 2H), 1,16 (ш с, 1H), 1,05 (шс, 1H).

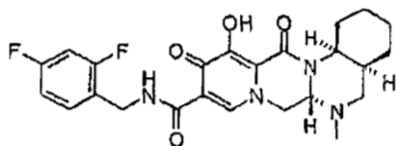
с) Рацемічний (3aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-

1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-декагідроциклопента[d]піридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазин-9-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з рацемічного [(1R,2S)-2-аміноциклопентил]метанолу гідрохлорид (20 мг, 0,132 ммоль) та 16a (24 мг, 0,051 ммоль) одержують рацемічний (3aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10,12-діоксо-11-[(фенілметил)окси]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-декагідроциклопента[d]піридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазин-9-карбоксамід (7 мг, 26%) у вигляді білої твердої речовини. З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за методикою, подібною до описаної в Прикладі Z-37. Таким чином, з рацемічного (3aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-10,12-діоксо-11-[(фенілметил)окси]-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-декагідроциклопента[d]піридо[1',2':4,5]піразино[2,1-b][1,3]оксазин-9-карбоксамід (7 мг, 0,012 ммоль) та 10% Pd/C (1 мг) одержують рацемічний (3aR,13aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11-гідрокси-10,12-діоксо-1,2,3,3a,4,5a,6,10,12,13a-декагідроциклопента[d]піридо[1',2':4,5]піразин[2,1-b][1,3]оксазин-9-карбоксамід (4 мг, 72%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) 12,20 (ш с, 1H), 10,37 (ш с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 5,16 (м, 1H), 4,77 (м, 1H), 4,64 (м, 2H), 4,28 (м, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,97 (м, 1H), 3,45 (м, 1H), 2,49-2,20 (м, 2H), 1,89-1,58 (м, 4H), 0,936-0,840 (м, 1H); ES⁺ MS: 446 (M+1).

Приклад Z-53:

Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-метил-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксамід.



a) Рацемічний {(1S,2S)-2-аміноциклогексил]метил]метиламіну гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-38c-d з рацемічного 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамату (0,410 ммоль) та метиламіну (0,5 мл 2 М розчин в тетрагідрофурані) в дві стадії одержують рацемічний {(1S,2S)-2-аміноциклогексил]метил]метиламіну гідрохлорид у вигляді білої твердої речовини (46 мг, 53% для 2 стадій).

¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) 9,05 (ш с, <1H), 8,72 (ш с, <1H), 8,24 (ш с, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 2,85 (ш с, 1H), 2,66 (ш с, 4H), 2,38 (ш с, 1H), 2,07-1,83 (м, 2H), 1,67-1,14 (м, 6H).

b) Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-метил-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з рацемічного {(1S,2S)-2-аміноциклогексил]метил]метиламіну

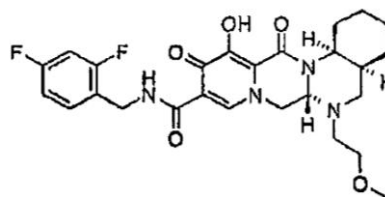
гідрохлорид (46 мг, 0,215 ммоль) та 16a (35 мг, 0,0744 ммоль) одержують рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-метил-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксамід (17 мг, 41%) у вигляді білої твердої речовини. З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за методикою, подібною до описаної в Прикладі Z-37.

Таким чином, з рацемічного (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-метил-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксаміду (17 мг, 0,0302 ммоль) та 10% Pd/C (1 мг) одержують названу в заголовку сполучу у вигляді білої твердої речовини (9 мг, 64%).

¹H ЯМР (CDCl₃) 10,44 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 4,78 (м, 1H), 4,62 (ш с, 2H), 4,29 (ш с, 2H), 3,41 (с, 1H), 2,92 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 2,35-2,25 (м, 4H), 1,90-1,74 (м, 2H), 1,67-1,24 (м, 6H); ES⁺ MS: 473 (M+1).

Приклад Z-54:

Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-[2-(метилокси)етил]-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксамід.



a) Рацемічний {(1S,2S)-2-аміноциклогексил]метил]-2-(метилокси)етил]аміну гідрохлорид.

У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-38c-d, з рацемічного 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамату (93 мг, 0,410 ммоль) та [2-(метилокси)етил]аміну (0,05 мл, 0,615 ммоль) в дві стадії одержують рацемічний {(1S,2S)-2-аміноциклогексил]метил]-2-(метилокси)етил]аміну гідрохлорид (63 мг, 60% для 2 стадій) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) 9,02 (ш с, <1H), 8,78 (ш с, <1H), 8,29 (ш с, 1H), 3,69 (ш с, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,36-3,38 (м, 4H), 2,97 (ш с, 3H), 2,46 (ш с, 1H), 1,86-1,40 (м, 8H).

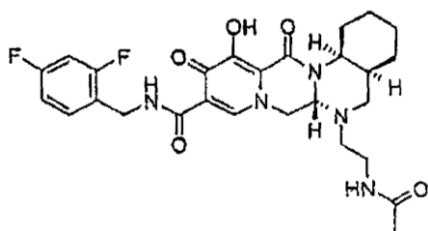
b) Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6,12-(метилокси)етил]-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]хіназолін-10-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з рацемічного {(1S,2S)-2-аміноциклогексил]метил]-2-(метилокси)етил]аміну гідрохлориду (63 мг, 0,244 ммоль) та 16a (40 мг, 0,0851 ммоль) одержують рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-

дифторфеніл)метил]-6-[2-(метилокси)етил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід (44 мг, 81%) у вигляді білої твердої речовини. З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за способом, подібним до описаної в Прикладі Z-37 методики. Таким чином, з рацемічного (4аS,6аS,14аS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-12-(метилокси)етил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксаміду (44 мг, 0,0726 ммоль) та 10% Pd/C (1 мг) одержують названу в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (37 мг, кількісний вихід).

¹H ЯМР (CDCl₃) 12,60 (ш с, 1H), 10,47 (м, 1H), 8,28 (а, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 4,81 (м, 1H), 4,64 (т 3H), 4,51 (м, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,63 (м, 1H), 3,31 (с, 3H), 3,19 (м, 1H), 2,86 (м, 1H), 2,67 (м, 2H), 2,21 (м, 1H), 1,91-1,78 (м, 2H), 1,67-1,52 (м, 4H), 1,46-1,24 (м, 3H); ES+ MS: 517 (M+1).

Приклад Z-55:

Рацемічний (4аS,6аS,14аS)-6-[2-(ацетиламіно)етил]-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназоліно-10-карбоксамід.



а) Рацемічний N-[2-(((1S,2S)-2-аміноциклогексил)метил)аміно)етил]ацетаміду гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-38с-д, з рацемічного 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамату (93 мг, 0,41 ммоль) та N-(2-Аміноетил)ацетаміду (63 мг, 0,615 ммоль) в дві стадії одержують рацемічний N-[2-(((1S,2S)-2-аміноциклогексил)метил)аміно)етил]ацетаміду гідрохлорид у вигляді білої твердої речовини (82 мг, 71% для 2 стадій).

¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) 8,86 (ш с, 1H), 8,29 (ш с, 1H), 3,62-3,51 (м, 3H), 3,40-3,28 (м, 4H), 3,22-2,93 (м, 3H), 2,47 (м, 1H), 2,08-2,06 (м, 4H), 1,83-3,75 (м, 2H), 1,56-1,44 (м, 3H), 1,23 (м, 1H).

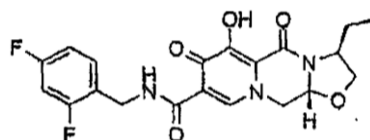
б) Рацемічний (4аS,6аS,14аS)-6-[2-(ацетиламіно)етил]-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з рацемічного N-[2-(((1S,2S)-2-аміноциклогексил)метил)аміно)етил]ацетаміду гідрохлориду (82 мг, 0,349 ммоль) та 16а (50 мг,

0,106 ммоль) одержують названу в заголовку сполуку (24 мг, 36%). З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за методикою, подібною до описаної в Прикладі Z-37. Таким чином, з рацемічного (4аS,6аS,14аS)-6-[2-(ацетиламіно)етил]-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4а,5,6,6а,7,11,13,14а-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксаміду (24 мг, 0,0379 ммоль) та 10% Pd/C (1 мг) одержують названу в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини після очищення за допомогою ВЕРХ.

¹H ЯМР (CDCl₃) 12,59 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 6,79 (м, 2H), 5,86 (с, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,61-4,50 (м, 3H), 4,30 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 2,48 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 1,89-1,23 (м, 12H); ES+ MS: 544 (M+1).

Приклад Z-56:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-3-етил-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-а]піразин-8-карбоксамід.

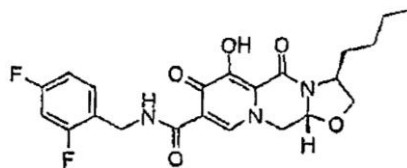


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (40 мг, 0,09 ммоль) та (2S)-2-аміно-1-бутанолу (0,1 мл) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-етил-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-а]піразин-8-карбоксаміду (39 мг, 90%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-етил-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-а]піразин-8-карбоксаміду (37 мг, 99%) у вигляді злегка забарвленої білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 11,47 (ш, 1H), 10,26 (м, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,32 (м, 1H), 6,77 (м, 2), 5,29 (м, 1H), 4,60 (м, 2H), 4,47-4,32 (м, 3H), 3,93-3,85 (м, 2H), 2,08 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 0,95 (т, J=7,6 Гц, 3H); ES+ MS: 420 (M+1)

Приклад Z-57:

(3S,11aR)-3-Бутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-а]піридо[1,2-а]піразин-8-карбоксамід.

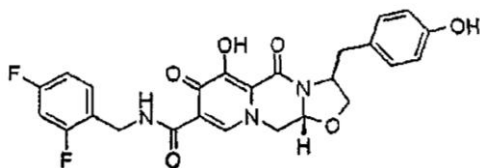


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (40 мг, 0,09 ммоль) та (2S)-2-аміно-1-гексанолу (100 мг) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-3-бутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (43 мг, 94%). Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (3S,11aR)-3-бутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (33 мг, 92%) у вигляді злегка забарвленої білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 11,48 (ш, 1H), 10,27 (ш, 1H), 8,36 (ш, 1H), 7,31 (м, 1H), 6,77 (м, 2), 5,28 (м, 1H), 4,59-4,36 (м, 5H), 3,83 (м, 2H), 2,08 (м, 1H), 1,58 (м, 1H), 1,39-1,23 (м, 4H), 0,90 (т, J=6,8 Гц, 3H); ES+ MS: 448 (M+1).

Приклад Z-58:

(3S,11aR)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(4-гідроксифеніл)метил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксамід.



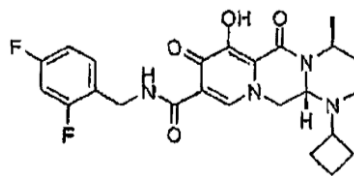
Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладах Z-2. Здійснюють реакцію 16а (40 мг, 0,09 ммоль) та 4-[(2S)-2-аміно-3-гідроксипропіл]феніл (43 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-3-[(4-гідроксифеніл)метил]-5,7-діоксо-6-[(фенілметил)окси]-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (10 мг, 20%) Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, та очищують препаративною ВЕРХ з одержанням (3S,11aR)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-гідрокси-3-[(4-гідроксифеніл)метил]-5,7-діоксо-2,3,5,7,11,11a-гексагідро[1,3]оксазол[3,2-a]піrido[1,2-d]піразин-8-карбоксаміду (7 мг, 63%) у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 10,43 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,00 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,82 (м, 2H), 6,71 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,05 (м, 1H), 4,67-4,57 (м, 4H), 4,21 (дд, J=8,8,7, 2 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=8,8,6, 4 Гц, 1H), 3,21 (дд, J=13,2, 3 2 Гц, 1H), 2,90 (дд, J=13,6,8, 8 Гц, 1H); ES+ MS: 498 (M+1).

Приклад Z-59:

(4S,12aS)-1-Циклобутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-

октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід



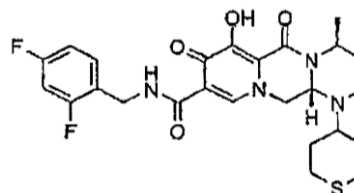
а) [(3S)-3-Амінобутил]циклобутиламіну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-47. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 1,23 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,69-2,26 (м, 8H), 2,83 (м, 2H), 3,31-3,33 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 8,08 (ш, <1H), 9,07 (ш, <1H).

б) (4S,12aS)-1-Циклобутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (80 мг, 0,17 ммоль) та (3S)-3-амінобутил]циклобутиламін з вільною основною групою (96 мг, 0,68 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-1-циклобутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (68 мг, 70%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-1-циклобутил-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (57 мг, 100%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,46-1,70 (м, 4H), 1,91-2,12 (м, 4H), 2,52 (м, 1H), 2,90-2,93 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 4,16-4,29 (м, 3H), 4,57-4,06 (м, 2H), 4,99-5,05 (м, 1H), 6,75-6,82 (м, 2H), 7,32-7,38 (м, 1H), 8,20 (с, 1H), 10,44 (с, 1H), 12,51 (с, 1H), ES+ MS: 473 (M+1).

Приклад Z-60:

(4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3S)-3-Амінобутил]тетрагідро-2H-тіопіран-4-іламіну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-47. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,65-1,75 (м, 2H), 1,90-2,10 (м, 2H), 2,35 (м, 2H),

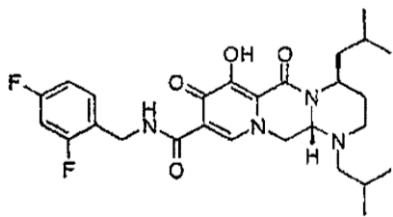
2,56-2,61 (м, 4Н), 2,92-2,98 (м, 3Н), 3,27-3,31 (м, 1Н), 8,05 (ш, <1Н), 8,90 (ш, <1Н).

б) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (80 мг, 0,17 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил]тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіну з вільною основною групою (108 мг, 0,58 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-4-метил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (56 мг, 54%) у вигляді плівки. Здійснюють дебензилювання одержаного матеріалу на другій стадії у спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-26, з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (56 мг, >100%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,30 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 1,54-1,58 (м, 1Н), 1,72-1,82 (м, 3Н), 1,97-2,11 (м, 2Н), 2,60-2,76 (5Н), 2,86 (м, 2Н), 4,17-4,30 (м, 2Н), 4,62-4,66 (м, 3Н), 4,92-4,96 (м, 1Н), 6,75-6,82 (м, 2Н), 7,32-7,38 (м, 1Н), 8,31 (а, 1Н), 10,46 (с, 1Н), 12,48 (с, 1Н); ES+ MS: 519 (M+1).

Приклад Z-61:

(4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5] піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3S)-3-Аміно-5-метилгексил](2-метилпропіл)аміну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-32. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD) δ 0,87 (д, J=6,4 Гц, 6Н), 0,97 (д, J=6, 8 Гц, 6Н), 1,34-1,41 (м, 1Н), 1,45-1,52 (м, 1Н), 1,58-1,66 (м, 1Н), 2,01-2,13 (м, 2Н), 2,72-2,73 (м, 2Н), 3,03-3,06 (м, 2Н), 3,29 (м, 2Н), 8,07 (ш, <1Н), 8,71 (ш, <1Н).

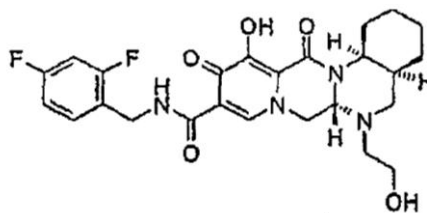
б) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (80 мг, 0,17 ммоль) та [(3S)-3-аміно-5-метилгексил](2-метилпропіл)аміну з вільною осно-

вною групою (117 мг, 0,63 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (68 мг, 66%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід (56 мг, 97%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,74 (д, J=6,4 Гц, 3Н), 0,84 (д, J=6,4 Гц, 3Н), 0,97-1,00 (м, 6Н), 1,37-1,83 (м, 5Н), 2,03-2,12 (м, 2Н), 2,21-2,28 (м, 1Н), 2,77 (м, 1Н), 2,90-2,93 (м, 1Н), 4,19-4,40 (м, 3Н), 4,59-4,70 (м, 2Н), 4,96-4,97 (м, 1Н), 6,77-6,83 (м, 2Н), 7,33-7,39 (м, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 10,47 (с, 1Н), 12,59 (ш, 1Н); ES+ MS: 517 (M+1).

Приклад Z-62:

Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-(2-гідроксиетил)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназоліно-10-карбоксамід.



а) Рацемічний 2-(((1S,2S)-2-аміноциклогексил)метил)аміно)етанолу гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-55a, з рацемічного 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамату (112 мг, 0,497 ммоль) та 2-аміноетанолу (0,04 мл, 0,746 ммоль) одержують рацемічний 2-(((1S,2S)-2-аміноциклогексил)метил)аміно)етанолу біс-гідрохлорид в дві стадії (102 мг, 84% для 2 стадій).

¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) 8,81-8,40 (м, <2Н), 8,16 (ш с, 1Н), 4,02-3,93 (м, 2Н), 3,80 (ш с, 2Н), 3,53 (м, 1Н), 3,36-2,93 (м, 6Н), 2,41 (ш с, 1Н), 2,05 (м, 1Н), 1,76-1,41 (м, 4Н).

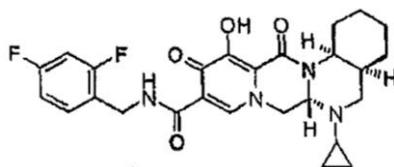
б) Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-6-(2-гідроксиетил)-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з 16а (45 мг, 0,0957 ммоль) та рацемічного 2-(((1S,2S)-2-аміноциклогексил)метил)аміно)етанолу гідрохлориду (102 мг, 0,418 ммоль) одержують рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-(2-гідроксиетил)-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-

а)хіназолін-10-карбоксамід (7 мг, 12%) у вигляді білої твердої речовини після очищення хроматографією на силікагелі (елюація з градієнтом 1-12% метанол/дихлорметан). З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за методикою, подібною до описаної в Прикладі Z-37. Таким чином, з рацемічного (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-(2-гідроксиетил)-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксаміду (7 мг, 0,0118 ммоль) одержують названу в заголовку сполуку після очищення ВЕРХ (3 мг, 50%).

¹H ЯМР (CDCl₃) 12,57 (ш с, 1H), 10,45 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 4,80 (м, 1H), 4,71 (с, 1H), 4,62 (м, 2H), 4,44 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,62-3,20 (м, 3H), 3 13 (м, 1H), 2,74-2,71 (м, 2H), 2,24 (м, 3H), 1,90-1,37 (м, 12H), 1,27-1,23 (м, 3H) 1,12 (м, 1H); ES+ MS: 503 (M+1).

Приклад Z-63:

Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-6-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-3,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід.



а) Рацемічний (1S,2S)-2-[(циклопропіламіно)метил]циклогексанаміну гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-55a, з рацемічного 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамату (112 мг, 0,497 ммоль) та циклопропіламіну (0,05 мл, 0,746 ммоль) в дві стадії одержують рацемічний (1S,2S)-2-[(циклопропіламіно)метил]циклогексанаміну біс-гідрохлорид (102 мг, 86% для 2 стадій). Одержаний матеріал застосовують без подальшого очищення.

¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) 8,31 (ш с, 1H), 3,75 (ш с, 1H), 3,54 (м, 1H), 2,96 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,76-1,35 (м, 8H), 0,88-0,78 (м, 8H).

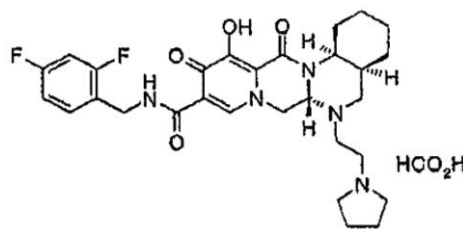
б) Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-6-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з 16a (45 мг, 0,0957 ммоль) та рацемічного (1S,2S)-2-[(циклопропіламіно)метил]циклогексанаміну гідрохлориду (102 мг, 0,425 ммоль) одержують рацемічний (4aS,6aS,14aS)-6-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини після очищення хроматографією на силікагелі (елюація з градієнтом 1-12% мета-

нол/дихлорметан). З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за методикою, подібною до описаної в Прикладі Z-37. Таким чином, з рацемічного (4aS,6aS,14aS)-6-циклопропіл-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-3,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксаміду (56 мг, 0,0949 ммоль) одержують названу в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (41 мг, 81%).

¹H ЯМР (CDCl₃) 12,10 (ш с, <1H), 10,45 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,33 (м, 1H), 6,88 (м, 2H), 4,77 (м, 1H), 4,61-4,49 (м, 4H), 4,33 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,86-0,86 (м, 10 H), 0,658 (м, 1H), 0,499-0,32 (м, 2H); ES+ MS: 499 (M+1).

Приклад Z-64:

Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,18-діоксо-6-12-(1-піролідиніл)етил]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід, сіль мурашиної кислоти.



а) Рацемічний (1S,2S)-2-[(2-(і-піролідиніл)етил)аміно]метил]циклогексанаміну гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-55a, з рацемічного 1,1-диметилетил-[(1S,2R)-2-формілциклогексил]карбамату (112 мг, 0,497 ммоль) та 2-(1-піролідиніл)етанаміну (0,09 мл, 0,746 ммоль) в дві стадії одержують рацемічний (1S,2S)-2-[(2-(і-піролідиніл)етил)аміно]метил]циклогексанамін (88 мг, 60% для 2 стадій) у формі біс-гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) 9,68 (ш с, <1H), 9,24 (ш с, <1H), 8,25 (ш с, 1H), 3,75-3,04 (м, 11H), 2,37 (ш с, 1H), 2,06-1,20 (м, 12H).

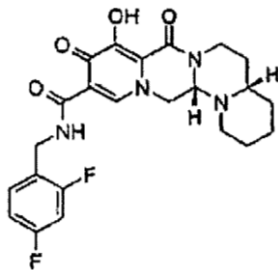
б) Рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-12-гідрокси-11,13-діоксо-6-[2-(1-піролідиніл)етил]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід, сіль мурашиної кислоти. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з 16a (30 мг, 0,0638 ммоль) та рацемічного (1S,2S)-2-[(2-(і-піролідиніл)етил)аміно]метил]циклогексанаміну гідрохлориду (88 мг, 0,296 ммоль) одержують рацемічний (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-6-[2-(1-піролідиніл)етил]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини (31 мг, 76%) після очищення хроматографією на силікагелі (елюація з градієнтом 1-12%

метанол/дихлорметан). З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за методикою, подібною до описаної в Прикладі Z-37. Таким чином, з рацемічного (4aS,6aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-11,13-діоксо-12-[(фенілметил)окси]-6-[2-(1-піролідиніл)етил]-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,11,13,14a-додекагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-а]хіназолін-10-карбоксаміду (31 мг, 0,048 ммоль) одержують названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини жовтого кольору після очищення ВЕРХ (18 мг, 66%).

¹H ЯМР (CDCl₃) 10,39 (ш с, 1H), 8,56 (ш с, 1H), 8,39 (ш с, 1H), 7,34 (м, 1H), 6,78 (м, 2H), 4,76-4,40 (м, 6H), 3,26-2,89 (м, 7H), 2,73 (м, 1H), 2,15 (м, 1H), 2,02-1,18 (м, 14H); ES+ MS: 556 (M+1).

Приклад Z-65:

(4aS,14aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-9-гідрокси-8,10-діоксо-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-декагідро-1H-піrido[1,2-с]піrido[1,2':4,5]піразино[3,2-а]піримідино-11-карбоксамід.



а) {2-[(2S)-2-Піперидиніл]етил}амін. Названу сполуку одержують за способом, подібним до одержання її енантіомеру, описаного в Прикладі Z-42a.

б) (4aS,14aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-9-гідрокси-8,10-діоксо-2,3,4,4a,5,6,8,30,14,14a-декагідро-1H-піrido[1,2-с]піrido[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з {2-[(2S)-2-піперидиніл]етил}аміну (28 мг, 0,218 ммоль) та 16a (30 мг, 0,0638 ммоль) одержують

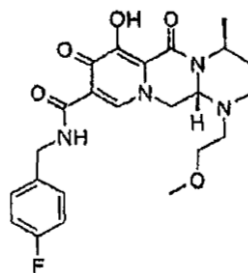
(4aS,14aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-8,10-діоксо-9-[(фенілметил)окси]-2,3,4,4a,5,6,8,10,14,14a-декагідро-1H-піrido[1,2-с]піrido[1,2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-11-карбоксамід (29 мг, 82%). З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-37, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (26 мг, кількісний вихід).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,44 (ш с, 1H), 10,48 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,80 (м, 2H), 4,68-4,57 (м, 2H), 4,38 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,93 (с, 1H), 3,63-3,39 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 2,29 (ш с, 1H), 2,02 (м, 1H), 1,69-1,45 (м, 4H), 1,30-1,24 (м, 2H), 1,12 (ш с, 1H); ES+ MS: 459 (M-H).

Приклад Z-66:

(4S,12aS)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-метил]-[2-(метилокси)етил]-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-

октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3S)-3-Амінобутил]-12-(метилокси)етил]аміну біс-гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-47, з 1,1-диметилетил[(1S)-1-метил-3-оксопропіл]карбамату (76 мг, 0,406 ммоль) та 2-(метилокси)етил]аміну (0,05 мл, 0,609 ммоль) в дві стадії одержують[(3S)-3-амінобутил][2-(метилокси)етил]амін у вигляді біс-гідрохлориду (19 мг, кількісний вихід).

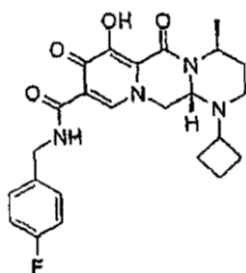
¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) δ 9,02 (<1H), 8,24 (<1H), 3,68 (ш с, 2H), 3,49 (ш с, 1H), 3,34 (ш с, 4H), 3,15 (ш с, 4H), 2,26-2,11 (м, 2H), 1,35 (ш с, 3H).

б) (4S,12aS)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-[2-(метилокси)етил]-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-35, з 16 (15 мг, 0,034 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил][2-(метилокси)етил]аміну біс-гідрохлориду (19 мг, 0,087 ммоль) одержують (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-4-метил-2-(метилокси)етил]-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини після очищення хроматографією на силікагелі (1-12% метанол/дихлорметан). З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-37, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини жовтого кольору (9 мг, 60% для 2 стадій).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,56 (с, 1H), 10,51 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,32 (м, 2H), 6,98 (м, 2H), 5,03 (м, 1H), 4,65-4,59 (м, 2H), 4,53 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 3,61-3,40 (м, 2H), 3,34-3,13 (м, 3H), 3,08 (м, 1H), 2,94-2,84 (м, 2H), 2,68 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 1,50 (м, 1H), 1,35 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,14 (м, 1H); ES+ MS: 459 (M+1).

Приклад Z-67:

(4S,12aS)-1-Циклобутил-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіrido[1',2':4,5] піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3S)-3-Амінобутил]циклобутиламіну біс-гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-47, з 1,1-диметилетил-[(1S)-1-метил-3-оксопропіл]карбамату (76 мг, 0,406 ммоль) та циклобутиламіну (0,05 мл, 0,609 ммоль) в дві стадії одержують [(3S)-3-амінобутил]циклобутиламін біс-гідрохлорид (23 мг, 27%).

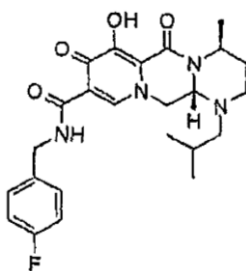
¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) δ 8,86 (с, <1H), 7,97 (с, <1H), 3,46 (м, 1H), 3,21 (м, 1H), 2,74 (м, 2H), 2,14-2,08 (м, 4H), 1,94-1,62 (м, 5H), 1,13 (д, = 7 = 6 Гц, 1H).

б) (4S,12aS)-1-Циклобутил-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. За способом, подібним до описаного в Прикладі Z-35a, з 16 (18 мг, 0,39 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил]циклобутиламіну біс-гідрохлориду (23 мг, 0,107 ммоль) одержують (4S,12aS)-1-циклобутил-N-[(4-фторфеніл)метил]-4-метил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини. З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-37, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини після очищення за допомогою ВЕРХ (4,5 мг, 25% для 2 стадій).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,54 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,31 (м, 2H), 6,98 (м, 2H), 5,02 (м, 1H), 4,61-4,57 (м, 2H), 4,26-4,14 (м, 3H), 3,05 (м, 1H), 2,90 (м, 1H), 2,49 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,05-1,87 (м, 3H), 1,84-1,61 (м, 3H), 1,46 (м, 1H), 1,32 (м, 3H); ES+ MS: 455 (M+1).

Приклад Z-68:

(4S,12aS)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідино-9-карбоксамід



а) [(3S)-3-Амінобутил](2-метилпропіл)аміну біс-гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-47, названу в заголовку сполуку одержують з 1,1-диметилетил-[(1S)-1-метил-3-оксопропіл]карбамату (76 мг, 0,406 ммоль) та (2-метилпропіл)аміну (0,06 мл, 0,609 ммоль) в дві стадії у вигляді біс-гідрохлориду (22 мг, 25%).

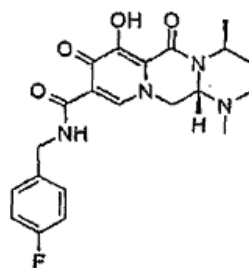
¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) δ 3,25 (ш с, 1H), 2,91 (ш с, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,02-1,93 (м, 3H), 1,17 (м, 3H), 0,88 (м, 6H).

б) (4S, 12aS)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. За способом, подібним до описаного в Прикладі Z-35, з 16 (16 мг, 0,035 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил](2-метилпропіл)аміну біс-гідрохлориду (20 мг, 0,0925 ммоль) одержують (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-4-метил-1-(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини. З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-37, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини рудого кольору (13 мг, 68% для 2 стадій).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 12,57 (с, 1H), 10,46 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,32 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 4,98 (м, 1H), 4,63-4,54 (м, 2H), 4,45 (м, 1H), 4,26-4,16 (м, 2H), 2,91 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 2H), 1,63 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,33 (м, 3H), 1,09 (м, 1H), 0,850 (м, 3H), 0,789 (м, 3H); ES+ MS: 457 (M+1).

Приклад Z-69:

(4S,12aS)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-диметил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,11,12a-октагідро[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.



а) [(3S)-3-Амінобутил]метиламіну біс-гідрохлорид. У спосіб, подібний до описаного в Прикладі Z-47, названу сполуку одержують в дві стадії з 1,1-диметилетил-[(1S)-1-метил-3-оксопропіл]карбамату (76 мг, 0,409 ммоль) та надлишку метиламіну (2М в тетрагідрофурані) у вигляді біс-гідрохлориду (17% для 2 стадій).

¹H ЯМР (метанол-d₄/CDCl₃) δ 3,16 (м, 1H), 3,08 (с, 2H), 2,83 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,88 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,09 (м, 3H).

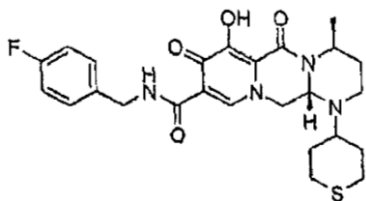
б) (4S,12aS)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-диметил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5] піразино[1,2-а]піримідин-

9-карбоксамід. За способом, подібним до описаного в Прикладі Z-35, з 16 (18 мг, 0,0398 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил]метиламіну біс-гідрохлориду (19 мг, 0,109 ммоль) одержують (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-1,4-диметил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід у вигляді білої твердої речовини. З одержаного матеріалу на другій стадії знімають захист за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-37, з одержанням названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини ру-дого кольору (7 мг, 44% для 2 стадій).

¹H ЯМР, (CDCl₃) δ 12,53 (а, 1H), 10,47 (а, 1H), 8,29 (а, 1H), 7,32 (м, 2H), 6,99 (м, 2H), 5,04 (1H), 4,60 (м, 2H), 4,23 (с, 3H), 2,83-2,80 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,13 (м, 1H), 1,48 (м, 1H), 1,34 (м, 3H), ES+ MS: 415 (M+1).

Приклад Z-70:

(4S,12aS)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-3-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід.

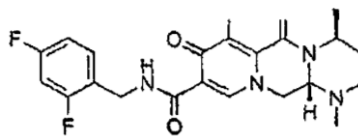


Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16 (25 мг, 0,055 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил]тетрагідро-2H-тіопіран-4-іламіну (48 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-4-метил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (16 мг, 49%) у вигляді плівки. Здійснюють дебензилювання одержаного матеріалу на другій стадії за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-26, з одержанням (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-6,8-діоксо-1-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (8 мг, 59%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,30 (д, J=7, 2 Гц, 3H), 1,63-1,58 (м, 1H), 1,72-2,10 (м, 5H), 2,56-2,76 (м, 5H), 2,84-2,87 (м, 2H), 4,18 (дд, J=2,8, 14,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=3,4, 14,2 Гц, 1H), 4,92-4,97 (м, 1H), 6,96-7,00 (м, 2H), 7,29-7,36 (м, 2H), 8,31 (с, 1H), 10,48 (м, 1H), 12,48 (ш, 1H); ES+MS: 501 (M+1).

Приклад Z-71:

(4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-диметил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід



а) [(3S)-3-Амінобутил]метиламіну дигідрохлорид одержують за способом, подібним до описаного в Прикладі Z-47.

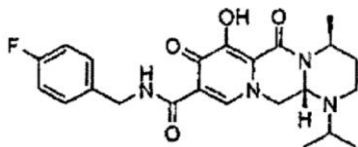
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,82-1,93 (м, 1H), 1,94-2,03 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,89-2,93 (м, 2H), 3,22-3 30 (м, 1H), 8,02 (ш, <1H), 8,81 (ш, <1H).

б) (4S,12aS)-N-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-диметил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід. Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16а (40 мг, 0,085 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил]метиламіну з вільною основною групою (24 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,4-диметил-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (39 мг, 89%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-диметил-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (32 мг, 97%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,33 (д, J=6, 4 Гц, 3H), 1,46-1,50 (м, 1H), 2,12-2,14 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,83 (м, 2H), 4,24 (м, 3H), 4,62 (м, 2H), 5,02 (м, 1H), 6,77-6,79 (м, 2H), 7,33 (м, 1H), 8,30 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 12,50 (ш, 1H); ES+ MS: 433 (M+1).

Приклад Z-72:

(4S,12aS)-N-[(4-Фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксамід



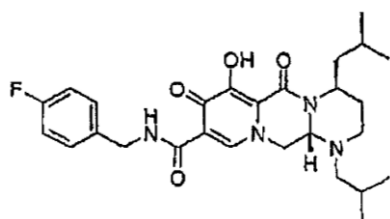
Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16 (27 мг, 0,060 ммоль) та [(3S)-3-амінобутил]-(1-метилетил)аміно з вільною основною групою (67 мг, 0,51 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S, 12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-а]піримідин-9-карбоксаміду (18 мг, 56%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-

N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-4-метил-1-(1-метилетил)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (15 мг, >100%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,02 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,07 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,54-1,58 (м, 1H), 1,94-2,03 (м, 1H), 2,71-2,76 (м, 1H), 2,82-2,88 (м, 1H), 3,13-3,16 (м, 1H), 4,16-4,19 (м, 1H), 4,30-4,33 (м, 1H), 4,48 (м, 1H), 4,55-4,65 (м, 2H), 4,97-5,00 (м, 1H), 6,97-7,01 (м, 2H), 7,30-7,34 (м, 2H), 8,28 (с, 1H), 10,51 (м, 1H), 12,55 (с, 1H); ES+MS: 443 (M+1).

Приклад Z-73:

(4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-3,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідино-9-карбоксамід.



Названу в заголовку сполуку одержують в дві стадії з використанням способу, подібного до описаного в Прикладі Z-2. Здійснюють реакцію 16 (25 мг, 0,055 ммоль) та [(3S)-3-аміно-5-метилгексил](2-метилпропіл)аміну з вільною основною групою (21 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметані (2 мл) з оцтовою кислотою з одержанням (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-7-[(фенілметил)окси]-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (8 мг, 25%) у вигляді плівки. Одержаний матеріал гідрогенізують на другій стадії, як

описано в Прикладі Z-2, з одержанням (4S,12aS)-N-[(4-фторфеніл)метил]-7-гідрокси-1,4-біс(2-метилпропіл)-6,8-діоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагідропіридо[1',2':4,5]піразино[1,2-a]піримідин-9-карбоксаміду (5 мг, 78%) у вигляді твердої речовини майже білого кольору.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,74 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,84 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,97-1,00 (м, 6H), 1,37-1,66 (м, 5H), 1,76-1,82 (м, 1H), 2,05-2,09 (м, 2H), 2,21-2,26 (м, 1H), 2,72-2,79 (м, 1H), 2,87-2,93 (м, 1H), 4,16-4,26 (м, 2H), 4,38 (м, 1H), 4,55-4,66 (м, 2H), 4,93-4,99 (м, 1H), 6,97-7,02 (м, 2H), 7,31-7,34 (м, 2H), 8,27 (с, 1H), 10,49 (м, 1H), 12,61 (с, 1H); ES+ MS: 499 (M+1).

Приклади від ZZ-1 до ZZ-24:

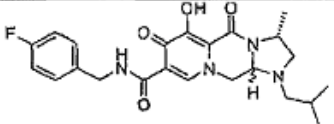
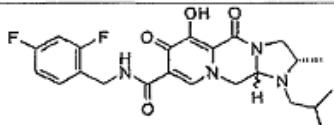
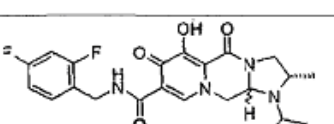
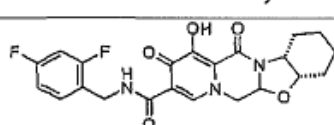
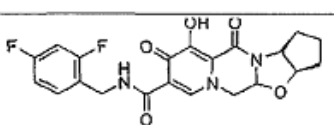
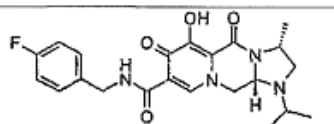
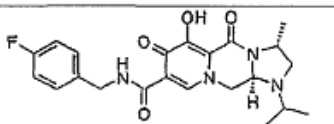
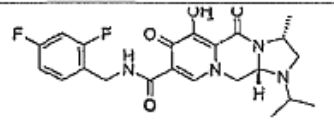
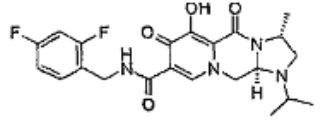
Наведені в таблиці нижче Приклади були виділені у вигляді суміші діастереомерів, де співвідношення діастереомерів варіювало від 1:1 до >10:1 стереомерів при центрі, вказаному як невідзначений.

Характеристичні дані, наведені в таблиці, включають зареєстровані сигнали мас-спектру сполук для молекулярних іонів (M+1) з використанням способів іонізації електророзпиленням в позитивному режимі з використанням технік РХ/МС, добре відомих в даній галузі. Наведені значення часу утримання стосуються зареєстрованих УФ-пиків, підтверджених методами ЯМР для наведених нижче прикладів, з використанням наступного градієнту на колонці обернено-фазової ВЕРХ Phenomenex C18 (150 мм x 4,6 мм, 5 мкм). Розчинник А=вода, що містить 0,1% мурашиної кислоти; розчинник В - ацетонітрил, що містить 0,1% мурашиної кислоти. Градієнт - 10% В протягом 1 хв, градієнт від 10% до 90% В від 1 до 9 хв, різке підвищення до 100% В в точці 9,01 хв і утримання рівня 100% В протягом 2 хв. У деяких випадках діастереомери не могли бути розділені в стандартних умовах ВЕРХ, наведених вище, і, таким чином, наведене єдине значення часу утримання.

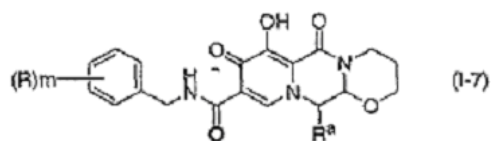
Таблиця А

Приклад №	Структура	Зареєстровані дані РХ/МС або ВЕРХ
ZZ-1		ES+ MS: 419 (M+1)
ZZ-2		ES+ MS: 406 (M+1)
ZZ-3		ES+ MS: 509 (M+1)

ZZ-4		ES+ MS: 429 (M+1)
ZZ-5		ES+ MS: 415 (M+1)
ZZ-6		ES+ MS: 491 (M+1)
ZZ-7		ES+ MS: 509 (M+1)
ZZ-8		ES+ MS: 443 (M+1)
ZZ-9		ES+ MS: 461 (M+1)
ZZ-10		ES+ MS: 501 (M+1)
ZZ-11		ES+ MS: 475 (M+1)
ZZ-12		ES+ MS: 489 (M+1)
ZZ-13		ES+ MS: 460 (M+1)
ZZ-14		ES+ MS: 442 (M+1)
ZZ-15		ES+ MS: 489 (M+1)

ZZ-16		8,174 та 8,295 хв
ZZ-17		ES+ MS: 461 (M+1)
ZZ-18		ES+ MS: 447 (M+1)
ZZ-19		ES+ MS: 446 (M+1)
ZZ-20		ES+ MS: 432 (M+1)
ZZ-21		7,368 хв
ZZ-22		7,150 хв
ZZ-23		ES+ MS: 447 (M+1)
ZZ-24		ES+ MS: 447 (M+1)

Даний винахід додатково включає наступні сполуки.



Таблиця В

Na_2N_2	(R)m	R^2
1	4-F	$-\text{CH}_3$
2	4-F	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
3	4-F	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
4	2,4-F	$-\text{CH}_3$
5	2,4-F	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
6	2,4-F	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$
7	2-F, 3-Cl	$-\text{CH}_3$
8	2-F, 3-Cl	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$
9	2-F, 3-Cl	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$

Експериментальний Приклад 1
Інгібуючу інтегразу ВІП активність досліджу-
вали на базі наступного методу аналізу.

(1) Одержання розчину ДНК.

За таким же способом, як описано в Експе-
риментальному Прикладі 1 WO 2004/024693, ви-
готовляють розчин субстратної ДНК (2
пмоль/мкл), розчин цільової ДНК (5 пмоль/мкл).
Після того, як кожен розчин цільової ДНК був од-
ного разу доведений до кипіння, температура
була поступово знижена для відпалювання ком-
плементарних ланцюгів, які використовували.
Кожна послідовність субстратної ДНК та цільової
ДНК є такою, як описано в зазначеному Експе-
риментальному Прикладі.

(2) Вимірювання ступеню інгібування (зна-
чення IC_{50})

Стрептавідин (виробник Vector Laboratories)
розчиняють в 0,1 М карбонатному буферному
розчині (склад: 90 мМ Na_2CO_3 , 10 мМ NaHCO_3) до
концентрації 40 мкг/мл. Кожні 50 мкл даного роз-
чину додають в лунку імунопланшети (виробник
NUNC), дозволяють стояти при температурі 4°C
протягом ночі для адсорбції. Далі кожну лунку
ретельно промивають фосфатним буфером
(склад: 13,7 мМ NaCl, 0,27 мМ KCl, 0,43 мМ
 Na_2HPO_4 , 0,14 мМ KH_2PO_4) двічі, і додають 300
мкл фосфатного буфера, що містить 1% знятого
молока, з метою блокування його протягом 30
хвилин. Далі кожну лунку двічі ретельно проми-
вають фосфатним буфером, додають 50 мкл ро-
зчину субстратної ДНК (2 пмоль/мкл) для адсор-
бції при кімнатній температурі протягом 30
хвилин при струшуванні, і одержану суміш двічі
промивають фосфатним буфером і далі один раз
промивають дистильованою водою.

Далі в кожну лунку, підготовлену, як описано
вище, додають 12 мкл буфера (склад: 150 мМ 3-(N-
морфолін)пропансульфонової кислоти [pH 7,2],
75 мМ MnCl_2 , 50 мМ 2-меркаптоетанолу,
25% гліцерину, 500 мкг/мл альбуміну бичачої си-
роватки, фракція V) і 51 мкл реакційного розчину,
виготовленого з 39 мкл дистильованої води. Далі

додають 9 мкл розчину (30 пмоль) інтегрази, і
суміш ретельно перемішують. В лунку, що вико-
ристовується як негативний контроль (NC) дода-
ють 9 мкл розчину (склад: 20 мМ 3-(N-
морфолін)пропансульфонової кислоти [pH 7,2],
400 мМ калію глутамату, 1 мМ EDTA, 0,1% NP-40,
20% гліцерину, 1 мМ дитіотрейтолу, 4 М сечови-
ни), і одержану суміш ретельно перемішують з
використанням міксеру для планшетів.

Після інкубації планшети при температурі
30°C протягом 60 хвилин, реакційний розчин від-
кидають з подальшим промиванням 250 мкл бу-
фера для промивання (склад: 150 мМ 3-(N-
морфолін)пропансульфонової кислоти [pH 7,2],
50 мМ 2-меркаптоетанолу, 25% гліцерину, 500
мкг/мл альбуміну бичачої сироватки, фракція V)
тричі. Далі в кожну лунку додають 12 мкл буфера
(склад: 150 мМ 3-(N-
морфолін)пропансульфонової кислоти [pH 7,2],
75 мМ MgCl_2 , 50 мМ 2-меркаптоетанолу, 25%
гліцерину, 500 мкг/мл альбуміну бичачої сироват-
ки, фракція V), та 53 мкл реакційного розчину,
виготовленого з 41 мкл дистильованої води. Далі
6 мкл розчину досліджуваної сполуки в ДМСО
додають в кожну лунку, і 6 мкл ДМСО додають в
лунку, яку використовують як позитивний контр-
оль (PC), з подальшим перемішуванням вмісту
лунок з використанням міксеру для планшетів.
Після інкубації планшети при 30°C протягом 30
хвилин додають 1 мкл цільової ДНК (5
пмоль/мкл), і вміст лунок ретельно перемішують з
використанням міксеру для планшетів.

Після інкубації кожного планшета при темпе-
ратурі 30°C протягом 10 хвилин реакційний роз-
чин відкидають з подальшим промиванням двічі
фосфатним буфером. Далі антитіло проти дигок-
сигеніну, мічене лужною фосфатазою (Fab фраг-
мент вівці, виробник Boehringer) розбавляють в
2000 разів розчином для розведення антитіл,
додають 100 мкл розбавлювача для зв'язування
при температурі 30°C протягом 1 години, і одер-
жану суміш послідовно промивають двічі фосфа-
тним буфером, що містить 0,05% Твіну 20, і один

раз фосфатним буфером. Далі додають 150 мкл лужної фосфатази, забарвлюючий буфер (склад: 10 мМ паранітрофенілу фосфату [виробник Vector Laboratories], 5 мМ MgCl₂, 100 мМ NaCl, 100 мМ Трис-НСІ [рН 9,5]) для реакції при температурі 30°C протягом 2 годин, додають 50 мкл 1 н розчину NaOH для зупинки реакції, вимірюють поглинання в кожній лунці (OD 405 нм) та обчислюють ступінь інгібування (IC₅₀) з використанням наступного рівняння:

Ступінь інгібування (%) = $100 \left[1 - \frac{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.})}{(PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})} \right]$

де C abs. - поглинання лунки із сполукою;

NC abs. - поглинання лунки негативного контролю (NC);

PC abs. - поглинання лунки позитивного контролю (PC).

Результати показані нижче:

Таблиця 1

Приклад №	Інгібуюча інтегразу активність (IC ₅₀ , нг/мл)
C-2	3,3
F-2	3,8
H-2	3,2

Представлені сполуки продемонстрували потужну інгібуючу інтегразу активність проти ВІЛ.

Експериментальний Приклад 2

Для аналізу використовують похідне клітин 293Т, що експресують фактор прикріплення для покращення прикріплення до пластику. VSV-g псевдотипований вектор ВІЛ, який експресує люциферазу (в даному описі позначений як PHIV) продукують трансфекцією клітин векторною плазмідною рGJ3-Luci (Jarmy, G. et al., J. Medical Virology, 64:223-231, 2001) і pVSV-g (Clontech). Клітини змішують з вектором PHIV, після чого змішують з серійними розведеннями сполук. Після інкубації при температурі 37°C і 5% CO₂ протягом двох днів планшети зчитують із застосуванням реагенту для аналізу люциферази Steady Glo (Promega), як рекомендується виробником. Для оцінки не-ВІЛ-специфічного інгібування, здійснюють подібний аналіз, за винятком того, що суміш клітин/вектора PHIV заміняють клітинами, які були попередньо трансдуковані і конститутивним чином експресують люциферазу.

Таблиця 2

Номер Прикладу	PHIV IC ₅₀ *=<10 нМ, **=10-100 нМ, ***>100 нМ
Z-1	*
Z-2	*
Z-3	*
Z-4	*
Z-5	*
Z-6	*

Z-7	*
Z-8	**
Z-9	*
Z-10	*
Z-11	*
Z-12	*
Z-13	**
Z-14	**
Z-15	*
Z-16	*
Z-17	*
Z-18	*
Z-19	*
Z-20	**
Z-21	*
Z-22	*
Z-23	*
Z-24	*
Z-25	*
Z-26	*
Z-27	***
Z-28	*
Z-29	*
Z-30	*
Z-31	*
Z-32	*
Z-33	*
Z-34	*
Z-35	*
Z-36	*
Z-37	
Z-38	**
Z-39	*
Z-40	*
Z-41	*
Z-42	*
Z-43	*
Z-44	*
Z-45	*
Z-46	*
Z-47	*
Z-48	
Z-49	*
Z-50	*
Z-51	*
Z-52	*
Z-53	
Z-54	*
Z-55	**
Z-59	*
Z-60	*

Приклад препарату

Термін "активний інгредієнт" позначає представлену сполуку, її таутомер, її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват.

(Приклад препарату 1)

Тверду желатинову капсулу виготовляють із застосуванням наступних інгредієнтів

доза (мг/капсулу)
Активний інгредієнт 250

199		96568	200
Крохмаль (висушений)	200	Целюлоза (мікрокристалічна)	400
Магнію стеарат	10	Колоїдний кремнію діоксид	10
Загальна маса	460 мг	Кислота стеаринова	5
(Приклад Препарату 2)		Загальна маса	665 мг
Таблетку виготовляють, застосовуючи наступні інгредієнти		Інгредієнти змішують і пресують з одержанням таблеток, маса кожної з яких становить 665 мг.	
Активний інгредієнт	доза (мг/таблетку)		
	250		

В описі до патенту на винахід графічні зображення та текст подаються в редакції заявника

Комп'ютерна верстка О. Гапоненко

Підписне

Тираж 23 прим.

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601