



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91572 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61K 31/55

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) БІЦИКЛІЧНА СПОЛУКА ЦИНАМІДУ

1

2

(21) а200808306

(22) 01.11.2006

(24) 10.08.2010

(86) РСТ/JP2006/321877, 01.11.2006

(31) 2005-337963

(32) 24.11.2005

(33) JP

(31) 2006-205538

(32) 28.07.2006

(33) JP

(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

(72) КИМУРА ТЕІДЖІ, JP, КАВАНО КОКІ, JP, ДОІ
ЕРІКО, JP, КІТАЗАВА НОРІТАКА, JP, ТАКАІШІ
МАМОРУ, JP, ІТО КОІТІ, JP, КАНЕКО ТОШІХІКО,
JP, САСАКІ TAKEO, JP, МІЯГАВА TAKEХІКО, JP,
ХАГІВАРА ХІРОАКІ, JP, ЙОШІДА Ю, JP

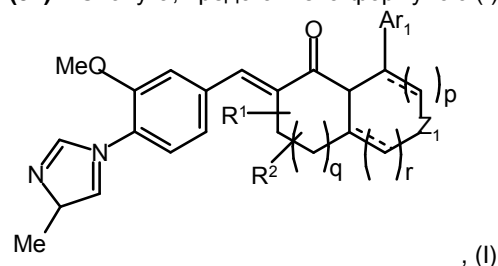
(73) ЕЙСЕЙ Р ЕНД Д МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД., JP

(56) WO 2005/115990 A1

JP 2005-531596 A

JP 2004-531519 A

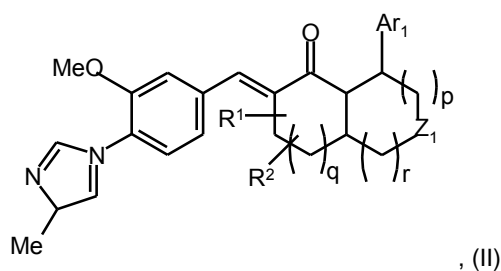
(57) 1. Сполука, представлена формулою (I):

або її фармакологічно прийнятна сіль,
де ---- представляє простий або подвійний зв'язок;Ar₁ представляє фенільну групу, яка може бути
заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи за-
місників A1, або піридинільну групу, яка може бути
заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи за-
місників A1;R¹ та R², однакові або різні і кожен представляє
групу, вибрану з групи замісників A1; Z₁ представ-
ляє метиленову або вініленову групу, яка може
бути заміщена 1-2 замісниками, вибраними з групи
замісників A1, атом кисню або аміногрупа, яка мо-
же бути заміщена замісником, вибраними з групи
замісників A1;а р, q та r - однакові або різні цілі числа від 0 до 2;
група замісників A1: (1) атом галогену, (2) гідрок-
сильна група, (3) ціаногрупа, (4) C3-8 циклоалкіль-
на група, (5) C3-8 циклоалкоксигрупа, (6) C1-6-
алкільна група, де C1-6-алкільна група може бути
заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи, яка
складається з атома галогену, гідроксильної групи,
ціаногрупи, C3-8-циклоалкільної групи, C1-6-
алкоксигрупи та C3-8-циклоалкоксигрупи, (7) C1-6-
алкоксигрупа, де C1-6-алкоксигрупа може бути
заміщена 1-3 замісниками, вибраними з-поміж
атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи,
C3-8-циклоалкільної групи та C3-8-
циклоалкоксигрупи, (8) аміногрупа, яка може бути
заміщена однією або двома C1-6-алкільними гру-
пами, де C1-6-алкільні групи можуть бути заміщені
1-3 атомами галогену, (9) карбамойльна група, яка
може бути заміщена однією або двома C1-6-
алкільними групами, де C1-6-алкільні групи можуть
бути заміщені 1-3 атомами галогену, (10) карбок-
сильна група, (11) C1-6-алкоксикарбонільна група,
де C1-6-алкоксигрупа може бути заміщена 1-3 за-
місниками, вибраними з-поміж атома галогену,
гідроксильної групи, ціаногрупи, C3-8-
циклоалкільної групи та C3-8-циклоалкоксигрупи,
(12) C1-6-алкільна група та (13) C1-6-
алкілсульфонільна група.2. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль
за п. 1, представлена формулою (II):

(13) C2

(11) 91572

(19) UA



де Ar_1 представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A_1 , або піридинільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з групи замісників A_1 ;

R^1 та R^2 , однакові або різні і кожен представляє групу, вибрану з наступної групи замісників A_1 ;

Z_1 представляє метиленову або вініленову групу, яка може бути заміщена 1-2 замісниками, вибраними з групи замісників A_1 , атом кисню або іміногрупу, яка може бути заміщена замісником, вибраними з групи замісників A_1 ;

а p , q та r - однакові або різні цілі числа від 0 до 2; група замісників A_1 : (1) атом галогену, (2) гідроксильна група, (3) ціаногрупа, (4) С3-8-циклоалکیلна група, (5) С3-8-циклоалкоксигрупа, (6) С1-6-алکیلна група, де С1-6-алکیلна група може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8-циклоалکیلної групи, С1-6-алкоксигрупи та С3-8-циклоалкоксигрупи, (7) С1-6-алкоксигрупа, де С1-6-алкоксигрупа може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8-циклоалکیلної групи та С3-8-циклоалкоксигрупи, (8) аміногрупа, яка може бути заміщена однією або двома С1-6-алкілними групами, де С1-6-алкільні групи можуть бути заміщені 1-3 атомами галогену, (9) карбамоїльна група, яка може бути заміщена однією або двома С1-6-алкілними групами, де С1-6-алкільні групи можуть бути заміщені 1-3 атомами галогену, (10) карбоксильна група, (11) С1-6-алкоксикарбонільна група, де С1-6-алкоксигрупа може бути заміщена 1-3 замісниками, вибраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8-циклоалکیلної групи та С3-8-циклоалкоксигрупи, (12) С1-6-алکیلна група та (13) С1-6-алкілсульфонільна група.

3. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 2, де Z_1 представляє метиленову групу, де метиленова група може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи, гідроксильної групи та атома галогену.

4. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 атомами галогену.

5. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, де метиленова група може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи, гідроксильної групи та атома галогену; а p , q та r кожний дорівнюють 1.

6. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 5, де Z_1 представляє метиленову групу, яка

може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи та гідроксильної групи; а p , q та r кожний дорівнюють 1.

7. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи, гідроксильної групи та атома галогену; p та q кожний дорівнюють 1; а r дорівнює 0.

8. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 7, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи та гідроксильної групи; p та q кожний дорівнюють 1; а r дорівнює 0.

9. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z_1 представляє атом кисню; а p , q та r кожний дорівнюють 1.

10. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи, гідроксильної групи та атома галогену; p дорівнює 1; а q та r кожний дорівнюють 0.

11. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 10, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи та гідроксильної групи; p дорівнює 1; а q та r кожний дорівнюють 0.

12. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи, атома галогену та гідроксильної групи; p та r кожний дорівнюють 1; а q дорівнює 0.

13. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 12, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи та гідроксильної групи; p та r кожний дорівнюють 1; а q дорівнює 0.

14. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи, атома галогену та гідроксильної групи; p дорівнює 1; q дорівнює 2; а r дорівнює 0.

15. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 14, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи та гідроксильної групи; p дорівнює 1; q дорівнює 2; а r дорівнює 0.

16. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи, атома галогену та гідроксильної групи; p та r кожний дорівнюють 1; а q дорівнює 2.

17. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 16, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, вибраними з-поміж С1-6-алکیلної групи та гідроксильної групи; p та r кожний дорівнюють 1; а q дорівнює 2.

18. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z_1 представляє вініленову групу, яка може бути заміщена однією або двома С1-6-

алкільними групами або атомами галогену; р дорівнює 0; а q та г кожний дорівнюють 1.

19. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 18, де Z₁ представляє вініленову групу, яка може бути заміщена однією або двома С1-6-алкільними групами; р дорівнює 0; а q та г кожний дорівнюють 1.

20. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Z₁ представляє вініленову групу, яка може бути заміщена однією або двома С1-6-алкільними групами або атомами галогену; р та q кожний дорівнюють 1; а г дорівнює 0.

21. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 20, де Z₁ представляє вініленову групу, яка може бути заміщена однією або двома С1-6-алкільними групами; р та q кожний дорівнюють 1; а г дорівнює 0.

22. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Ar₁ представляє фенільну групу, заміщену 1-3 атомами галогену.

23. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де Ar₁ представляє фенільну групу, заміщену 1-3 атомами фтору або атомами хлору.

24. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 7 або 8, де Ar₁ представляє фенільну групу, заміщену 2-3 атомами галогену.

25. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за будь-яким з пп. 2, 22, 23 та 24, де Ar₁ представляє фенільну групу, заміщену атомом фтору.

26. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, де R¹ та R² є однакові або різні і кожний представляють замісник, вибраний з-поміж С1-6-алкільної групи, атома галогену та гідроксильної групи.

27. Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п. 1 або 2, вибрана з-поміж наступної групи:

- 1) (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он,
- 2) (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он,
- 3) (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-он,
- 4) (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-он,
- 5) (E)-(3R)-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он,
- 6) (E)-(3S)-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-он,
- 7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

- 10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 21) (E)-(5S)-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-он,
- 22) (E)-(5R)-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-гексагідроіндолізін-3-он,
- 23) (E)-(5S)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-он,
- 24) (E)-(5R)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-гексагідроіндолізін-3-он,
- 25) (Z)-(5S)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-он,
- 26) (Z)-(5R)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-гексагідроіндолізін-3-он,
- 27) (E)-(5R,8aS)-5-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-3-он,
- 28) (E)-(5S,8aR)-5-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-3-он,
- 29) (E)-(6R,9aS)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-он,
- 30) (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-он,

- 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метилімідазол-1-іл)бензиліден]-4-фенілгексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-он,
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіролідін-3-он,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропірол[1,2-a]азепін-5-он,
- 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-хлорфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-фторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-хлорфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 67) (E)-(6S,9aS)-6-(4-хлорфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 68) (E)-(6R,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 69) (E)-(S)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,8,9,9а-гексагідрохінолізин-4-он,
- 70) (E)-(R)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,8,9,9а-гексагідрохінолізин-4-он,
- 71) (E)-(6S,8S,9aR)-8-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он,
- 72) (E)-(6S,8R,9aR)-8-метокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он,

- 92) (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}октагідрохінолізин-4-он,
93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
94) (4R,9aS)-4-(4-фторфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-он,
95) (4R,9aS)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-он,
96) (4R,9aS)-4-(4-хлорфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-он,
97) метил (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-2-карбоксилат,
98) метил (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-2-карбоксилат,
99) метил (4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-2-карбоксилат,
100) метил (4S,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-2-карбоксилат,
101) (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
102) (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
103) (4S,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
104) (4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
105) (4S,9aR)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
106) (4R,9aS)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
107) (4R,9aR)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
108) (4S,9aS)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
109) (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
110) (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
111) (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден}-2-пропіл-4-

(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
 112) (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-2-пропіл-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
 113) (4R*,9aS*)-2-ацетил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он,
 114) (4R*,9aS*)-2-метансульфоніл-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-6-он та

115) диметиламід (4R*,9aS*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти.

28. Фармацевтичний засіб, який містить сполуку або її фармакологічно прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-27 як діючу речовину.

29. Фармацевтичний засіб за п. 28 для профілактики або лікування хвороби, спричиненої амілоїдом-β.

30. Фармацевтичний засіб за п. 29, де хворобою, спричиненою амілоїдом-β, є хвороба Альцгеймера, старече слабоумство, синдром Дауна або амілоїдоз.

[0001]

Цей винахід стосується біциклічної сполуки цинаміду та фармацевтичного засобу, у якому ця сполука є діючою речовиною. Зокрема, винахід стосується непептидної біциклічної сполуки цинаміду та інгібітора вироблення амілоїду-β (надалі Аβ), який містить таку сполуку як діючу речовину і є особливо ефективним при лікуванні спричинених Аβ хвороб, наприклад, хвороби Альцгеймера або синдрому Дауна.

[0002]

Хвороба Альцгеймера характеризується дегенерацією та втратою нейронів, утворенням старечих бляшок та нейрофібрилярною дегенерацією. Зараз для хвороби Альцгеймера існує лише симптоматичне лікування за допомогою засобу, що покращує симптоми, типовим прикладом якого є інгібітор ацетилхолинестерази, а фундаментального медикаменту, здатного припинити поширення хвороби, ще не розроблено. Необхідно створити спосіб виявлення причини, щоб створити дійові ліки проти хвороби Альцгеймера.

Вважається, що Аβ-протеїни як метаболіти протеїнів амілоїдних прекурсорів (надалі APP) відіграють значну роль у дегенерації та втраті нейронів та появі симптомів старечого слабоумства (див., наприклад, непатентний документ 1 та непатентний документ 2). Основними компонентами Аβ-протеїну є Аβ40 із 40 амінокислот та Аβ42, у якого кількість амінокислот на С-закінченні збільшена на 2. Відомо, що Аβ40 та Аβ42 схильні до утворення агрегатів (див. непатентний документ 3) і є основними компонентами старечих бляшок (див. непатентні документи 3, 4 та 5). Також відомо, що кількість Аβ40 та Аβ42 збільшується внаслідок мутацій в APP та наявності генів пресеніліну, який спостерігається у випадках спадкової, хвороби Альцгеймера (див. непатентні документи 6, 7, 8). Відповідно вважається, що сполука, яка зменшує вироблення Аβ40 та Аβ42, зупиняє поширення або стане профілактичним засобом проти хвороби Альцгеймера.

Аβ виробляється шляхом розщеплення APP β-секретазою і потім γ-секретазою. Тому робилися спроби створення інгібіторів γ-секретази та β-секретази, щоб знизити вироблення Аβ. Серед

відомих інгібіторів секретази можна навести, наприклад, пептиди та імітатори пептидів, як L-685,458 (непатентний документ 9) та LY-411575 (непатентні документи 10, 11, 12).

Непатентний документ 1: Klein WL, and seven others, Alzheimer's disease-affect Drain: Presence of oligomeric Aβ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, (Вражений хворобою Альцгеймера мізок: наявність олігомерних лігандів Аβ (ADDL) припускає молекулярний характер оборотної втрати пам'яті), Proceeding National Academy of Science USA 2003, Sep 2; 100(18), p.10417-10422;

Непатентний документ 2: Nitsch RM, and sixteen others, Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease (Антитіла проти β-амілоїду уповільнюють розлад мислення при хворобі Альцгеймера), Neuron, 2003, May 22; 38, p.547-554;

Непатентний документ 3: Jarrett JT, and two others, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the seeding amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimer's disease (Карбоксизакінчення β амілоїдного протеїну -визначальний фактор при утворенні амілоїду: роль у патогенезі хвороби Альцгеймера), Biochemistry, 1993, 32(18), p.4693-4697;

Непатентний документ 4: Glenner GG, and one other, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein (Хвороба Альцгеймера: попередній звіт про очищення та характеристики нового цереброваскулярного амілоїдного протеїну), Biochemical and biophysical research communications, 1964, May 16, 120(3), p.885-890;

Непатентний документ 5: Masters CL, and five others, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome (Амілоїдний протеїн у ядрі бляшок при хворобі Альцгеймера та синдромі Дауна), Proceeding National Academy of Science USA, 1985, Jun, 82(12), p.4245-4249;

Непатентний документ 6: Gouras GK, and eleven others, Intraneuronal Aβ42 accumulation in human brain (Накопичення Аβ42 у нейронах людського мозку), American Journal of Pathology, 2000, Jan, 156(1), p.15-20;

Непатентний документ 7: Scheuner D, and twenty others, Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease (Секреція амілоїдного β -протеїну, подібного до того, що присутній у старечих бляшках при хворобі Альцгеймера, посилюється in vivo пресеніліном 1 та 2 і мутаціями APP, що пов'язується із спадковою хворобою Альцгеймера), *Nature Medicine*, 1996, Aug, 2(8), p.864-870;

Непатентний документ 8: Forman MS, and four others, Differential effects of the Swedish mutant amyloid precursor protein on β -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells (Різка дія шведського мутантного прекурсора амілоїдного протеїну на накопичення й секрецію β -амілоїду з нейронах та у ненейронних клітинах), *The Journal of Biological Chemistry*, 1997, Dec 19, 272(51), p.32247-32253;

Непатентний документ 9: Shearman MS, and nine others, L-685,458, an Aspartyl Protease Transition State Mimic, Is a Potent Inhibitor of Amyloid β -Protein Precursor γ -Secretase Activity (Імітатор перехідного стану аспартилпротеази - могутній інгібітор активності прекурсора γ -секретези амілоїдного β -протеїну), *Biochemistry*, 2000, Aug 1, 39(30), p.8693-8704;

Непатентний документ 10: Shearman MS, and six others, Catalytic Site-Directed γ -Secretase Complex Inhibitors Do Not Discriminate Pharmacologically between Notch S3 and β -APP Cleavages (Комплексні інгібітори каталітичного сайту утворення γ -секретези не розрізняють фармакологічно розщеплення надрізаного S3 та β -APP), *Biochemistry*, 2003, Jun 24, 42(24), p.7580-7586;

Непатентний документ 11: Lanz TA, and three others, Studies of A β pharmacodynamics in the brain, cerebrospinal fluid, and plasma in young (plaque-free) Tg2576 mice using the γ -secretase inhibitor N2-[(2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-гідроксиетаноїл]-N1-[(7S)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-dibenzo[b,d]азепин-7-іл]-L-alaninamide (LY-41157 5) (Дослідження фармакокінетики A β у мозку, спинномозковій рідині та плазмі крові молодих (що не мають бляшок) мишей з використанням інгібітора γ -секретези N2-[(2S)-2-(3,5-дифторфеніл)-2-гідроксиетаноїл]-N1-[(7S)-5-метил-6-оксо-6,7-дигідро-5H-дібенз[b,d]азепин-7-іл]-L-аланинамиду (LY-41157b)), *The journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 2004, Apr, 309(1), p.49-55;

Непатентний документ 12: Wong GT, and twelve others, Chronic treatment with the γ -secretase inhibitor LY-411,575 inhibits β -amyloid peptide production and alters lymphopoiesis and intestinal cell differentiation (Тривале лікування інгібітором γ -секретези LY-411,575 інгібує вироблення β -амілоїдного пептиду та змінює лімфопоез і диференціацію клітин яєчок), *The journal of biological chemistry*, 2004, Mar 26, 279(13), p.12876-12882.

Завдання, які вирішує винахід

[0003]

Як зазначено вище, сполука, яка інгібує вироблення A β 40 та A β 42 з APP, вважається лікувальним або профілактичним засобом проти хвороби, спричиненої A β , у першу чергу хвороби Альцгеймера. Втім, непептидна сполука, яка б ефективно інгібувала вироблення A β 40 та A β 42, поки що не створена. Отже, існує потреба у сполуці з низькою молекулярною масою, яка інгібує вироблення A β 40 та A β 42.

Шляхи вирішення завдань

[0004]

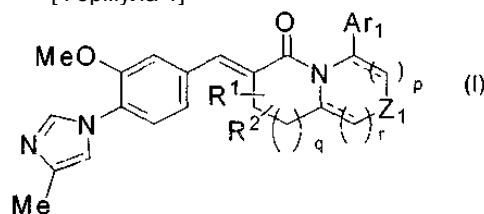
У результаті глибоких досліджень автори винаходу вперше виявили непептидну біциклічну сполуку цинаміду, яка інгібує вироблення A β 40 та A β 42 з APP, а відтак є лікувальним або профілактичним засобом проти хвороби, спричиненої A β , у першу чергу хвороби Альцгеймера. Це відкриття привело до створення цього винаходу.

[0005]

Зокрема, предметом винаходу є:

1) Сполука, представлена формулою (I):

[Формула 1]



або її фармацевтично прийнятна сіль,

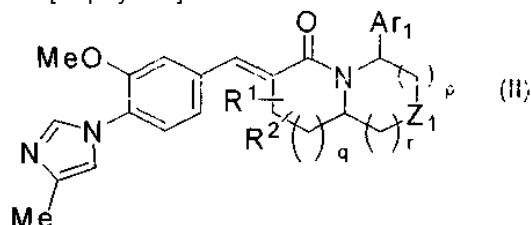
де --- представляє простий або подвійний зв'язок; Ar₁ представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з групи A1, або піридинільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з групи A1; R¹ та R², однакові або різні, представляють групу, обрану з групи замісників A1; Z₁ представляє метиленову або вініленову групу, яка може бути заміщена 1-2 замісниками, обраними з групи A1, атом кисню або іміногрупа, яка може бути заміщена замісником, обраними з групи A1; a, p, q та r - однакові або різні цілі числа від 0 до 2;

Група замісників A1: (1) атом галогену, (2) гідроксильна група, (3) ціаногрупа, (4) C3-8 циклоалкільна група, (5) C3-8 циклоалкоксигрупа, (6) C1-6 алкільна група, де C1-6 алкільна група може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, C3-8 циклоалкільної групи, C1-6 алкоксигрупи та C3-8 циклоалкоксигрупи, (7) C1-6 алкоксигрупа, де C1-6 алкоксигрупа може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, C3-8 циклоалкільної групи, C1-6 алкоксигрупи та C3-3 циклоалкоксигрупи, (8) аміногрупа, яка може бути заміщена однією або двома C1-6 алкільними групами, де C1-6 алкільні групи можуть бути заміщені 1-3 атомами галогену, (9) карбамойльна група, яка може бути заміщена однією або двома C1-6 алкільними групами, де C1-6 алкільні групи можуть бути заміщені 1-3 атомами галогену, (10) карбоксильна група, (11) а C1-6 алкоксикарбонільна група, де C1-6 алкоксигрупа може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаног-

рупи, С3-8 циклоалкільної групи та С3-8 циклоалкоксигрупи, (12) С1-6 ацильна група та (13) С1-6 алкілсульфонільна група;

2) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за п.1, представлена формулою (II):

[Формула 2]



де Ar_1 представляє фенільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з групи A1, або піридинільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з групи A1; R^1 та R^2 , однакові або різні, представляють групу, обрану з групи замісників A1; Z_1 представляє метиленову або вініленову групу, яка може бути заміщена 1-2 замісниками, обраними з групи замісників A1, атом кисню або іміногрупу, яка може бути заміщена замісником, обраними з групи A1; а p , q та r - однакові або різні цілі числа від 0 до 2; Група замісників A1: (1) атом галогену, (2) гідроксильна група, (3) ціаногрупа, (4) С3-8 циклоалкільна група, (5) С3-8 циклоалкоксигрупа, (6) С1-6 алкільна група, де С1-6 алкільна група може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8 циклоалкільної групи, С1-6 алкоксигрупи та С3-8 циклоалкоксигрупи, (7) С1-6 алкоксигрупа, де С1-6 алкоксигрупа може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8 циклоалкільної групи, та С3-8 циклоалкоксигрупи, (8) аміногрупа, яка може бути заміщена однією або двома С1-6 алкільними групами, де С1-6 алкільні групи можуть бути заміщені 1-3 атомами галогену, (9) карбамоільна група, яка може бути заміщена однією або двома С1-6 алкільними групами, де С1-6 алкільні групи можуть бути заміщені 1-3 атомами галогену, (10) карбоксильна група, (11) С1-6 алкоксикарбонільна група, де С1-6 алкоксигрупа може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8 циклоалкільної групи, та С3-8 циклоалкоксигрупи, (12) С1-6 ацильна група та (13) С1-6 алкілсульфонільна група;

3) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1-2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи, гідроксильної групи та атома галогену;

4) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними п.3, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи та гідроксильної групи;

5) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи, гідроксильної групи та атома галогену, а p , q та r кожний дорівнюють 1;

6) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними п.5, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи та гідроксильної групи, а p , q та r кожний дорівнюють 1;

7) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1-2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи, гідроксильної групи та атома галогену, p та q кожний дорівнюють 1, а r дорівнює 0;

8) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними п.7, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи та гідроксильної групи, p та q кожний дорівнюють 1, а r дорівнює 0;

9) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1 або 2, де Z_1 представляє атом кисню, а p , q та r кожний дорівнюють 1;

10) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи, атома галогену та гідроксильної групи, p дорівнює 1, а q та r кожний дорівнюють 0;

11) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними п.10, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи та гідроксильної групи, p дорівнює 1, а q та r кожний дорівнюють 0;

12) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1 або 2, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи, гідроксильної групи та атома галогену, p та q кожний дорівнюють 1, а r дорівнює 0;

13) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними п.12, де Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з С1-6 алкільної групи та гідроксильної групи, p та r кожний дорівнюють 1, а q дорівнює 0;

14) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1) або 2), де Z_1 представляє метиленову групу, у якій метиленова група може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж С1-6 алкільної групи, атома галогену та гідроксильної групи; p представляє 1; q представляє 2; а r представляє 0;

15) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними п.14), де Z_1 представляє метиленову групу, у якій метиленова група може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж С1-6 алкільної групи та гідроксильної групи; p представляє 1; q представляє 2; а r представляє 0;

16) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1) або 2), де сполука Z_1 представляє метиленову групу, у якій метиленова група може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж С1-6 алкільної групи, атома га-

логену та гідроксильної групи; р та г кожний представляють 1; а q представляє 2;

17) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаним п.16), де Z₁ представляє метиленову групу, у якій метиленова група може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж C1-6 алкільної групи та гідроксильної групи; р та г кожний представляють 1; а q представляє 2;

18) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1) або 2), де Z₁ представляє вініленову групу, у якій вініленова група може бути заміщена однією або двома C1-6 алкільними групами або атомом галогену; р представляє 0; а q та г кожний представляють 1;

19) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаним п.18), де Z₁ представляє вініленову групу, у якій вініленова група може бути заміщена одним або двома C1-6 алкільними групами; р представляє 0; а q та г кожний представляють 1;

20) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1) або 2), де Z₁ представляє вініленову групу, у якій вініленова група може бути заміщена однією або двома C1-6 алкільними групами або атомом галогену; р та q кожний представляють 1; а г представляє 0;

21) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаним п.20), де Z₁ представляє вініленову групу, у якій вініленова група може бути заміщена однією або двома C1-6 алкільними групами; р та q кожний представляють 1; а г представляє 0;

22) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1) або 2), де Ar₁ представляє фенільну групу, заміщену 1-3 атомами галогену;

23) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаним п.22), де Ar₁ представляє фенільну групу, заміщену 1-3 атомами фтору або атомами хлору;

24) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.7) або 8), де Ar₁ представляє фенільну групу, заміщену 2 або 3 атомами галогену;

25) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за будь-яким з вищевказаних пп.2), 22), 23) та 24), де Ar₁ представляє фенільну групу, заміщену атомом фтору;

26) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1) або 2), де R¹ and R² є однакові або різні й кожний представляють замісник, обраний з-поміж C1-6 алкільної групи, атома галогену та гідроксильної групи;

27) Сполука або її фармакологічно прийнятна сіль за вищевказаними пп.1) або 2), обрана з-поміж наступних сполук:

1) (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он,

2) (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он,

3) (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-он,

4) (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-он,

5) (E)-(3R)-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он,

6) (E)-(3S)-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-он,

7) (E)-(6R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

13) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

15) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

16) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

17) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

18) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

19) (E)-(6S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

20) (E)-(6R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

21) (E)-(5S)-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-он,

22) (E)-(5R)-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(3aR)-гексагідроіндолізін-3-он,

23) (E)-(5S)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-он,

24) (E)-(5R)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-гексагідроіндолізін-3-он,

- 46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-октагідрохінолізин-4-он,
- 47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он,
- 48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он,
- 49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-он,
- 50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-он,
- 51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он,
- 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метилімідазол-1-іл)бензиліден]-4-фенілгексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-он,
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіролідін-3-он,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропірол[1,2-a]азепин-5-он,
- 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-хлорфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 57) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 58) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 59) (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 60) (E)-(3S,8aS)-3-(3-фторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 61) (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-6-[3-метокси-4-(4-меткл-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 62) (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 63) (E)-(3S,8aS)-3-(3-хлорфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 64) (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 65) (E)-(6S,9aS)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 66) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

- 86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он,
87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он,
88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-он,
89) (3S,8aS)-6-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-3-(2,4,6-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-он,
90) (6S,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]октагідрохінолізин-4-он,
91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]октагідрохінолізин-4-он,
92) (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]октагідрохінолізин-4-он,
93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
94) (4R,9aS)-4-(4-фторфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-он,
95) (4R,9aS)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-он,
96) (4R,9aS)-4-(4-хлорфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-он,
97) метил (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилат,
98) метил (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилат,
99) метил (4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилат,
100) метил (4S,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилат,
101) (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-6-он,
102) (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-6-он,
103) (4S,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-6-он,
104) (4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-6-он,
105) (4S,9aR)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]}-(E)-метиліден]-4-

(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

106) (4R,9aS)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

107) (4R,9aR)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

108) (4S,9aS)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

109) (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

110) (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

111) (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-2-пропил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

112) (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-2-пропил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

113) (4R*,9aS*)-2-ацетил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

114) (4R*,9aS*)-2-метансульфоніл-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он, та

115) диметиламід (4R*,9aS*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)феніл]-(Е)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбоксилоти;

28) Фармацевтичний засіб, який містить сполуку або її фармакологічно прийнятну сіль за будь-яким з вищевказаних пп.1)- 27) у якості діючої речовини;

29) Фармацевтичний засіб за вищевказаним г. 28 для профілактики або лікування хвороб, спричинених амілоїдом-β;

30) Фармацевтичний засіб за вищевказаним п.29, де хворобами, спричиненими амілоїдом-β, є хвороба Альцгеймера, старече слабоумство, синдром Дауна або амілодоз.

[0006]

Далі пояснюються значення позначок, термінів тощо, які вживаються у цьому описі, й наводиться докладний опис винаходу.

[0007]

У цьому описі для зручності структурна формула сполуки може представляти певний ізомер. Однак цей винахід охоплює всі ізомери та суміші ізомерів, наприклад, геометричні ізомери, що їх можна утворити із структури сполуки, оптичні ізомери на основі асиметричного вуглецю, стереоі-

зомери та таутомери. Винахід не обмежується описом хімічної формули для зручності, а може включати будь-які ізомери та їх суміші. Відповідно сполука за винаходом може містити у молекулі асиметричний атом вуглецю, існувати як оптично активна сполука чи рацемат, й винахід охоплює усі оптично активні сполуки та рацемати без обмежень. Хоча можуть мати місце кристалічні поліморфи сполук, винахід ними не обмежується й може охоплювати монокристалічні форми, або їх суміші. Сполука може бути ангідридом або гідратом.

[0008]

Існує широкий спектр "хвороб, "причинених Аβ", в тому числі хвороба Альцгеймера (див., наприклад, Klein WL, and seven others, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric Aβ ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss. Preceding National Academy of Science USA, 2003, Sep 2, 100(18), p.10417-10422 ; Nitsch RM, and sixteen others, Antibodies against β-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, May 22, 38(4), p.547-554; Jarrett JT, and two others, The carboxy terminus of the β amyloid protein is critical for the sseding anyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzaeimer's disease, Biochemistry, 1993, May 11, 32(18), p.4693-4 697; Glenner GG, and one other, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, May 16, 120(3), p.885-890; Masters CL, and six others, Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceiding National Academy of Science USA, 1985, June, 82(12), p.4245-4249; Gouras GK, and eleven others, Intraneuronal Aβ42 accumulation in human brain, American journal of pathology, 2000, Jan, 156(1), p.15-20; Scheuner D, and twenty others, Secreted amyloid β-protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Aug, 2(8), p.864-870; Forman MS, and four others, Differential effects of the Swedish mutant amyloid precursor protein on β-amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The journal of biological chemistry, 1997, Dec 19, 272(51), p.32247-32253), старече слабоумство (див., наприклад, Blass JP, Brain metabolism and brail disease: Is metabolic deficiency the proximate cause of Alzheimer dementia? Journal of Neuroscience Research, 2001, Dec 1, 66(5), p.851-856), лобно-вискове слабоумство (див., наприклад, Evin G, and eleven others, Alternative transcripts of presenilin-1 associated with frontotemporal dementia, Neuroreport, 2002, Apr 16, 13(5), p.719-723), обмежена атрофія мозку - хвороба Піка (див., наприклад, Yasuhara O, and three others, Accumulation of amyloia precursor protein in brain lesions of patients with Pick disease, Neuroscience Letters, 1994, Apr 25, 171(1-2), p.63-66), синдром Дауна (див., наприклад, Teller JK, and ten others, Presence of soluble amyloid β-peptide precedes amyloid plaque formation in Down's

syndrome, *Nature Medicine*, 1996, Jan, 2(1), p.95-95; Tokuda T, and six others, Plasma levels of amyloid β proteins A β 1-40 and A β 1-42(43) are elevated in Down's syndrome, *Annals of Neurology*, 1997, Feb, 41(2), p.271-273), мозкова ангиопатія (див., наприклад, Hayashi Y, and nine others, Evidence for presenilin-1 involvement in amyloid angiopathy in the Alzheimer's disease-affected brain, *Brain Research*, 1998, Apr 13, 789(2), p.307-314; Barelli 4, and fifteen others, Characterization of new polyclonal antibodies specific for 40 and 42 amino acid-long amyloid β peptides: their use to examine the cell biology of presenilins and the immunohistochemistry of sporadic Alzheimer's disease and cerebral amyloid angiopathy cases, *Molecular Medicine*, 1997, Oct, 3(10), p.695-707; Calhoun ME, and ten others, Neuronal overexpression of mutant amyloid precursor protein results in prominent deposition of cerebrovascular amyloid, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1999, Nov 23, 96(24), p.14088-14093; Dermaut B, and ten others, Cerebral amyloid angiopathy is a pathogenic lesion in Alzheimer's Disease due to a novel presenilin-1 mutation, *Brain*, 2001, Dec, 124(12), p.2383-2392), спадковий внутрішньомозковий кровообіг з амілоїдозом голандського типу (див., наприклад, Cras P, and nine others, Presenile Alzheimer dementia characterized by amyloid angiopathy and large amyloid core type senile plaques in the APP 692Ala \rightarrow Gly mutation, *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1998, Sep, 96(3), p.253-260; Herzog MC, and fourteen others, A β is targeted to the vasculature in a mouse model of hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis, *Nature Neuroscience*, 2004, Sep, 7(9), p.954-960; van Duijn SG, and five others, Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1987, Aug, 84(16), p.5991-5994; Levy E, and eight others, Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type, *Science*, 1990, Jun 1, 248(4959), p.1124-1126), послаблення мислення (див., наприклад, Laws SM, and seven others, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, *Neurobiology of Aging*, 2002, Jan-Feb, 23(1), p.55-58), погіршення пам'яті та навчальних здібностей (див., наприклад, Vaucher E, and five others, Object recognition memory and cholinergic parameters in mice expressing human presenilin 1 transgenes, *Experimental Neurology*, 2002 Jun, 175(2), p.398-406; Morgan D, and fourteen others, A β peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease, *Nature*, 2000 Dec 21-28, 408(6815), p.982-985; Moran PM, and three others, Age-related learning deficits in transgenic mice expressing the 751-amino acid isoform of human β -amyloid precursor protein, *Proceeding National Academy of Science USA*, 1995, June 6, 92(12), p.5341-5345), амілоїдоз, мозкова ішемія (див., наприклад, Laws SM, and seven others, Association between the presenilin-1 mutation Glu318Gly and complaints of memory impairment, *Neurobiology of Aging*, 2002, Jan-Feb, 23(1), p.55-58; Koistinaho M, and ten others, β -amyloid precursor protein

transgenic mice that harbor diffuse A β deposits but do not form plaques show increased ischemic vulnerability: Role of inflammation, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2002, Feb 5, 99(3), p.1610-1615; Zhang F, and four others, Increased susceptibility to ischemic brain damage in transgenic mice overexpressing the amyloid precursor protein, *The journal of neuroscience*, 1997, Oct 15, 17(20), p.7655-7661), слабоумство судинного походження (див., наприклад, Sadowski M, and six others, Links between the pathology of Alzheimer's disease and vascular dementia, *Neurochemical Research*, 2004, Jun, 29(6), p.1257-1266), офтальмоплегія (див., наприклад, O'Riordan S, and seven others, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 2002, Oct 8, 59(7), p.1108-1110), множинний склероз (див., наприклад, Gehrman J, and four others, Amyloid precursor protein (APP) expression in multiple sclerosis lesions, *Glia*, 1995, Oct, 15(2), p.141-51; Reynolds WF, and six others, Myeloperoxidase polymorphism is associated with gender specific risk for Alzheimer's disease, *Experimental Neurology*, 1999, Jan, 155(1), p.31-41), пошкодження голови, мозкова травма (див., наприклад, Smith DH, and four others, Protein accumulation in traumatic brain injury, *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p.59-79), апраксія (див., наприклад, Matsubara-Tsatsui M, and seven others, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, *American journal of Medical Genetics*, 2002, Apr 8, 114(3), p.292-298), губчаста енцефалопатія, амілоїдна нейропатія, повторення триплетів (див., наприклад, Kirkitadze MD, and two others, Paradigm shifts in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: the emerging role of oligomeric assemblies, *Journal of Neuroscience Research*, 2002, Sep 1, 69(5), p.567-577; Evert BO, and eight others, Inflammatory genes are upregulated in expanded ataxia-3-expressing cell lines and spinocerebellar ataxia type 3 brains, *The Journal of Neuroscience*, 2001, Aug 1, 21(15), p.5389-5396; Mann DM, and one other, Deposition of amyloid(A β) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease find Down's syndrome, *Neuroscience Letters*, 1990, Feb 5, 109(1-2), p.68-75), хвороба Паркінсона (див., наприклад, Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1(3), p.183-193), слабоумство, спричинене тільки Леві (див., наприклад, Giasson BI, and two others, Interactions of amyloidogenic proteins, *NeuroMolecular Medicine*, 2003, 4(1-2), p.49-58; Masliah E, and six others, β -amyloid peptides enhance α -synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease, *Proceeding National Academy of Science USA*, 2001, Oct 9, 98(21), p.12245-12250; Barrachina M, and six others, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms з вмістом the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry*

International, 2005, Feb, 46(3), p. 253-260; Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1(3), p.183-193), комплекс паркінсонізму та слабоумства (див., наприклад, Schmidt МЛ, and six others, Amyloid plaques in Guam amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex contain species of A β similar to those found in the amyloid plaques of Alzheimer's disease and pathological aging, *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1998, Feb, 95(2), p.117-122; Ito H, and three others, Demonstration of β amyloid protein-containing neurofibrillary tangles in parkinsonism-dementia complex on Guam, *Neuropathology and applied neurobiology*, 1991, Oct, 17(5), p.365-373), лобно-вискове слабоумство та паркінсонізм, пов'язані з хромосомою 17 (див., наприклад, Rosso SM, and three others, Coexistent tau and amyloid pathology in hereditary frontotemporal dementia with tau mutations, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, 920, p.115-119), слабоумство з аргірофільними зернами (див., наприклад, Tolnay M, and four others, Low amyloid (A β) plaque load and relative predominance of diffuse plaques distinguish argyrophilic grain disease from Alzheimer's disease, *Neuropathology and applied neurobiology*, 1999, Aug, 25(4), p.295-305), піподний гістіоцитоз (див., наприклад, Jin LW, and three others, Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid- β precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities, *American Journal of Pathology*, 2004, Mar, 164(3), p.975-985), amyotrophic lateral sclerosis (див. Sasaki S, and one other, Immunoreactivity of β -amyloid precursor protein in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica (Berl)*, 1999, May, 97(5), p.463-468; Tamaoka A, and four others, Increased amyloid β protein in the skin of patients with amyotrophic lateral sclerosis, *Journal of neurology*, 2000, Aug, 247(8), p.633-635; Hamilton RL, and one other, Alzheimer disease pathology in amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathologica*, 2004, Jun, 107(6), p.515-522; Turner BJ, and six others, Brain β -amyloid accumulation in transgenic mice expressing mutant superoxide dismutase 1, *Neurochemical Research*, 2004, Dec, 29(12), p.2281-2286), гідроцефалія (див., наприклад, Weller RO, Pathology of cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the CNS: Significance for Alzheimer disease, prion disorders and multiple sclerosis, *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1998, Oct, 57(10), p.885-894; Silverberg GD, and four others, Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis, *Lancet neurology*, 2003, Aug, 2(8), p.506-511; Weller RO, and three others, Cerebral amyloid angiopathy: Accumulation of A β in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease, *Annals of the New York academy of sciences*, 2000, Apr, 903, p.110-117; Yow HY, and one other, A role for cerebrovascular disease in determining the pattern of β -amyloid deposition in Alzheimer's disease, *Neurology and applied neurobiology*, 2002, 28, p.149;

Weller RO, and four others, Cerebrovascular disease is a major factor in the failure of elimination of A β from the aging human brain, *Annals of the New York academy of sciences*, 2002, Nov, 977, p.162-168), парепарез (див., наприклад, O'Riordan S, and seven others, Presenilin-1 mutation (E280G), spastic paraparesis, and cranial MRI white-matter abnormalities, *Neurology*, 2002, Oct, 8, 59(7), p.1108-1110; Matsubara-Tsutsui M, and seven others, Molecular evidence of presenilin 1 mutation in familial early onset dementia, *American Journal of Medical Genetics*, 2002, Apr 8, 114(3), p.292-298; Smith MJ, and eleven others, Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis, *Annals of Neurology*, 2001, 49(1), p.125-129; Crook R, and seventeen others, A variant of Alzheimer's disease with spastic paraparesis and unusual plaques due to deletion of exon 9 of presenilin 1, *Nature Medicine*, 1999, Apr, 4(4), p.452-455), прогресивний над'ядерний параліч (див. Barrachna M, and six others, Amyloid- β deposition in the cerebral cortex in Dementia with Lewy bodies is accompanied by a relative increase in A β PP mRNA isoforms containing the Kunitz protease inhibitor, *Neurochemistry International*, 2005, Feb, 46(3), p.253-260; Primavera J, and four others, Brain accumulation of amyloid- β in Non-Alzheimer Neurodegeneration, *Journal of Alzheimer's Disease*, 1999, Oct, 1(3), p.183-193), внутрішньомозковий крововилив (див., наприклад, Atwood CS, and three others, Cerebrovascular requirement for sealant, anti-coagulant and remodeling molecules that allow for the maintenance of vascular integrity and blood supply, *Brain Research Reviews*, 2003, Sep, 43(1), p.164-78; Lowenson JD, and two others, Protein aging: Extracellular amyloid formation and intracellular repair, *Trends in cardiovascular medicine*, 1994, 4(1), p.3-8), судомо (див., наприклад, Singleton AB, and thirteen others, Pathology of early-onset Alzheimer's disease cases bearing the Thr113-114ins presenilin-1 mutation, *Brain*, 2000, Dec, 123(Pt12), p.2467-2474), легкі порушення мислення (див., наприклад, Gattaz WF, and four others, Platelet phospholipase A2 activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment, *Journal of Neural Transmission*, 2004, May, 111(5), p.591-601; Assini A, and fourteen others, Plasma levels of amyloid β -protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment, *Neurology*, 2004, Sep 14, 63(5), p.828-831), та атеросклероз (див., наприклад, De Meyer GR, and eight others, Platelet phagocytosis and processing β -amyloid precursor protein as mechanism of macrophage activation in atherosclerosis, *Circulation Research*, 2002, Jun 14, 90(11), p.1197-1204).

[0009]

Термін "C1-6 алкільна група" охоплює прямі або розгалужені алкільні групи з 1-6 атомами вуглецю. Переважні приклади таких груп - це прямі або розгалужені алкільні групи, як метил, етил, н-пропил, і-пропил, н-бутил, і-бутил, трет-бутил, п-пентил, і-пентил, неопентил, н-гексил, 1-метилпроплл, 1,2-диметилпропил, 1-етилпропил, і-метил-2-етилпропил, 1-етил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 2-етилбутил,

1,3-диметилбутил, 2-метилпентил та 3-метилпентил.

[0010]

"C1-6 ацильна група" - це алкільна група з 1-6 атомами вуглецю, де один атом водню замінений карбонільною групою. Переважні приклади таких груп - це ацетил, пропіонил та бутиріл.

[0011]

"Атом галогену" - це атом фтору, хлору, бром, йоду та подібних, переважно атом фтору, атом хлору або атом бром.

[0012]

"C3-8 циклоалкільна група" - це циклічна алкільна група, ще має 3-8 атомів вуглецю. Переважні приклади - це циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил.

[0013]

"C3-8 циклоалкоксигрупа" - це циклічна алкільна група з 3-8 атомами вуглецю, де один атом водню замінений атомом кисню. Переважні приклади - це циклопропокс, циклобутокс, циклопентокс, циклогексокс, циклогептилокс та циклооктилоксигрупи.

[0014]

"C1-6 алкоксигрупа" - це алкільна група з 1-6 атомами вуглецю, де один атом водню замінений атомом кисню. Переважні приклади - це метокси, етокси, n-пропокс, i-пропокс, n-бутокс, i-бутокс, сес-бутокс, трет-бутокс, n-пентокс, i-пентокс, сес-пентокс, трет-пентокс, n-гексокс, i-гексокс, 1,2-диметилпропокс, 2-етилпропокс, i-метил-2-етилпропокс, i-етил-2-метилпропокс, 1,1,2-триметилпропокс, 1,1-диметилбутокс, 2,2-диметилбутокс, 2-етилбутокс, 1,3-диметилбутокс, 2-метилпентокс, 3-метилпентокс та гексил окс.

[0015]

"C1-6 алкоксикарбонільна група" - це так названа ефірна група, у якій карбонільна група зв'я-

зана з C1-6 алкоксигрупою. Переважні приклади - це метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, n-пропоксикарбоніл, i-пропоксикарбоніл, n-бутоксикарбоніл, i-бутоксикарбоніл, n-пентоксикарбоніл та n-гексоксикарбоніл.

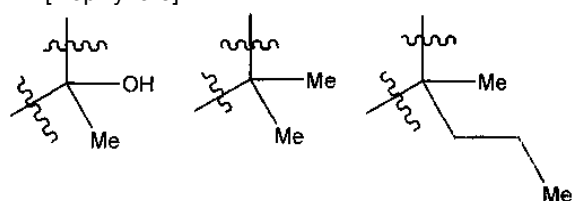
[0016]

"C1-6 алкілсульфонільна група" - це алкільна група з 1-6 атомами вуглецю, де один атом водню замінений атомом сірки. Переважні приклади - це метилсульфоніл, етилсульфоніл, n-пропилсульфоніл, i-пропилсульфоніл, n-бутилсульфоніл, i-бутилсульфоніл, трет-бутилсульфоніл, n-пентилсульфоніл, i-пентилсульфоніл, неопентилсульфоніл, n-гексилсульфоніл та 1-метилпропилсульфоніл.

[0017]

"Метиленовою групою, яка може бути замінена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж групи замісників A1", може бути, наприклад, група однієї з формул:

[Формула 3]

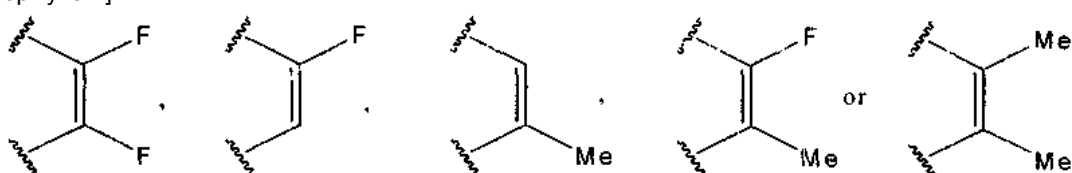


На додаток до вищевказаного, це також може бути інша метиленова група, яка може бути замінена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж групи замісників A1.

[0018]

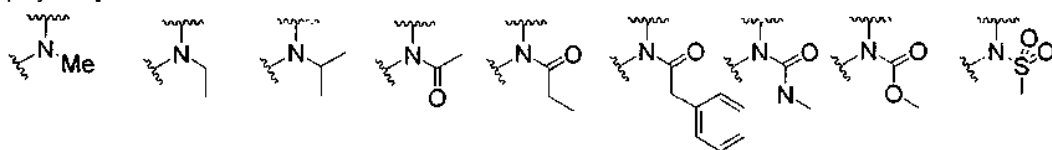
"Вініленовою групою, яка може бути замінена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж групи замісників A1", може бути, наприклад, група однієї з формул:

[Формула 4]



На додаток до вищевказаного, це також може бути інша вініленова група, яка може бути замінена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж групи замісників A1.

[Формула 5]



[0020]

Переважні приклади "C1-6 алкільної групи, яка може бути замінена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаног-

рупи, C3-8 циклоалкільної групи, C1-6 алкоксигрупи та C3-8 циклоалкоксигрупи" з групи замісників A1 - це метил, трифторметил, гідроксиметил, ціанометил, етил, 2-гідроксietил, n-пропил, i-пропил,

3-гідрокси-п-пропил, трет-бутил, п-пентил, і-пентил, неопентил, п-гексил, 1-метилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-етилпропил, 1-метил-2-етилпропил, 1-етил-2-метилпропил, 1,1,2-триметилпропил, 1-метилбутил, 2,2-диметилбутил, 2-етилбутил, 2-метилпентил та 3-метилпентил.

[0021]

Приклади "С1-6 алкоксигрупи, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8 циклоалкільної групи та С3-8 циклоалкоксигрупи": метокси, трифторметокси, гідроксиметокси, ціанометокси, етокси, 2-гідроксиетокси, п-пропокси, і-пропокси, 3-гідрокси-п-пропокси, трет-бутокси, п-пентокси, і-пентокси, неопентокси, п-гексокси, 1-метилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-етилпропокси, і-метил-2-етилпропокси, 1-етил-2-метилпропокси, 1,1,2-триметилпропокси, 1-метилбутокси, 2,2-диметилбутокси, 2-етилбутокси, 2-метилпентокси та 3-метилпентокси.

[0022]

В "аміногрупі, яка може бути заміщена однією або двома С1-6 алкільними групами, де С1-6 алкільні групи можуть бути заміщені 1-3 атомами галогену", один або два атоми водню заміщені однією або двома С1-6 алкільними групами, які можуть бути замінені 1-3 атомами галогену. Переважно приклади таких груп - це метиламін, трифторметиламін, диметиламін, етиламін, діетиламін, п-пропиламін, і-пропиламін, 3-гідрокси-п-пропиламін, трет-бутиламін, п-пентиламін, і-пентиламін, неопентиламін, п-гексиламін, 1-метилпропиламін, 1,2-диметилпропиламін, 1-етилпропиламін, 1-метил-2-етилпропиламін, 1-етил-2-метилпропиламін, 1,1,2-триметилпропиламін, 1-метилбутиламін, 2,2-диметилбутиламін, 2-етилбутиламін, 2-метилпентиламін, дифторметиламін, фторметиламін, 2,2,2-трифторетиламін, 2,2-дифторетиламін та 3-метилпентиламін.

[0023]

У "карбамоїльній групі, яка може бути заміщена однією або двома С1-6 алкільними групами, де С1-6 алкільні групи можуть бути заміщені 1-3 атомами галогену", один або два атоми водню замінені однією або двома алкільними групами з 1-6 атомами вуглецю. Переважні приклади - це метилкарбамоїл, диметилкарбамоїл, етилкарбамоїл, діетилкарбамоїл, п-пропилкарбамоїл, трифторметилкарбамоїл та ді-п-пропилкарбамоїл.

[0024]

Переважні приклади "С1-6 алкоксикарбонільної групи, де С1-6 алкоксигрупа може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8 циклоалкільної групи та С3-8 циклоалкоксигрупи", - це метоксикарбоніл, трифторметоксикарбоніл, гідроксиметоксикарбоніл, ціанометоксикарбоніл, етоксикарбоніл, 2-гідроксиетоксикарбоніл, п-пропоксикарбоніл, і-пропоксикарбоніл, 3-гідрокси-п-пропоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл, п-пентоксикарбоніл, і-пентоксикарбоніл, неопентоксикарбоніл, п-гексоксикарбоніл, 1-метилпропоксикарбоніл, 1,2-диметилпропоксикарбоніл, 1-етилпропоксикарбоніл, 1-метил-2-

етилпропоксикарбоніл, 1-етил-2-метилпропоксикарбоніл, 1,1,2-триметилпропоксикарбоніл, 1-метилбутоксикарбоніл, 2,2-диметилбутоксикарбоніл, 2-етилбутоксикарбоніл, 2-метилпентоксикарбоніл та 3-метилпентоксикарбоніл.

"С1-6 алкілсульфонільна група" - це сульфонільна група з прямою або розгалуженою алкільною групою, що має 1-6 атомів вуглецю. Переважні приклади - це пряма або розгалужена алкілсульфонільна група, така як метансульфоніл, етилметилсульфоніл, п-пропилсульфоніл, і-пропилсульфоніл, п-бутилсульфоніл, і-бутилсульфоніл, трет-бутилсульфоніл, п-пентилсульфоніл, і-пентилсульфоніл, неопентилсульфоніл, п-гексилсульфоніл, 1-метилпропилсульфоніл тощо.

[0025]

У цьому описі немає обмежень для поняття "фармакологічно прийнятна сіль", якщо ця сіль утворена із сполукою формули (I) або (II), яка слугує для профілактики або лікування хвороб, спричинених АВ. Це можуть бути гідрогаліди (такі як гідрофториди, гідрохлориди, гідробромиди та гідройодиди), солі неорганічних кислот (такі як сульфати, нітрати, перхлорати, фосфати, карбонати та бікарбонати), органічні карбоксилати (такі як ацетати, оксалати, малеати, тартрати, фумарати та цитрати), органічні сульфонати (такі як метансульфонати, трифториметансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, толуолсульфонати та камфорсульфонати), солі амінокислот (такі як аспартати, глутамати), солі четверних амінів, солі лужних металів (як натрію, калію) та солі лужноземельних металів (як магнію, кальцію).

[0026]

Далі описуються сполуки формул (I) або (II) згідно з винаходом.

[0027]

У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі,

Ar₁ - переважно фенільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж групи замісників A₁, або піридинільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж групи замісників A₁,

Ar₁ - переважно, фенільна група, заміщена 1 - 3 атомами галогену,

Ar₁ - більш переважно фенільна група, заміщена 1-3 атомами фтору або хлору.

[0028]

У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі R¹ та R² - переважно атом водню; атом галогену; гідроксильна група; ціаногрупа; С3-8 циклоалкільна група; С3-8 циклоалкоксигрупа; С1-6 алкільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8 циклоалкільної групи, С1-6 алкоксигрупи та С3-8 циклоалкоксигрупи; а С1-6 алкоксигрупа, яка може бути замінена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8 циклоалкільної групи, та С3-8 циклоалкоксигрупи; аміногрупи, яка може бути заміщена однією

або двома С1-6 алкільними групами, належним чином заміщеними 1-3 атомами галогену; карбамоїльна група, яка може бути заміщена однією або двома С1-6 алкільними групами, належним чином заміщеними 1-3 атомами галогену; карбоксильна група; або С1-6 алкоксикарбонільна група, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж атома галогену, гідроксильної групи, ціаногрупи, С3-8 циклоалкільної групи, та С3-8 циклоалкоксигрупи. У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі переважно R^1 та R^2 є однакові або різні і кожний представляють атом бодню, С1-6 алкільну групу, атом галогену або гідроксильну групу.

[0029]

У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 - більш переважно метиленова група, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж С1-6 алкільної групи, гідроксильної групи та атома галогену.

[0030]

У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж С1-6 алкільної групи, гідроксильної групи та атома галогену; а р, q та г кожний представляють 1.

У сполучі формули (I) або її фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж С1-6 алкільної групи, гідроксильної групи та атома галогену; р та q кожний представляють 1; а г представляє 0.

У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 представляє атом кисню; а р, q та г кожний представляють 1.

У сполучі формули (I) або її фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж С1-6 алкільної групи, гідроксильної групи та атома галогену; р представляє 1; а q та г кожний представляють 0.

У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж С1-6 алкільної групи, атома галогену та гідроксильної групи; р та г кожний представляють 1; а q представляє 0.

У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-поміж С1-6 алкільної групи, атома галогену та гідроксильної групи; р представляє 1; q представляє 2; а г представляє 0.

У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 представляє метиленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 замісниками, обраними з-

поміж С1-6 алкільної групи, атома галогену та гідроксильної групи; р та г кожний представляють 1; а q представляє 2.

У сполучі формули (I) або (II) або її фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 представляє вініленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 С1-6 алкільною групою або атомами галогену; р представляє 0; а q та г кожний представляють 1.

У сполучі формули (I) або (II) або їх фармакологічно прийнятній солі переважно

Z_1 представляє вініленову групу, яка може бути заміщена 1 або 2 С1-6 алкільними групами або атомом галогену; р та q кожний представляють 1; а г представляє 0.

[0031]

Зокрема, особливо придатними й корисними для профілактики та лікування таких хвороб, як хвороба Альцгеймера, старече слабоумство, синдром Дауна або амілоїдоз, є такі сполуки, обрані з-поміж наступної групи, або їх фармацевтично прийнятні солі:

1) (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он,

2) (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он,

3) (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-он,

4) (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-он,

5) (E)-(3R)-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он,

6) (E)-(3S)-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-он,

7) (E)-(6R,9aS)-6-[4-фторфеніл]-3-[3-метокси-1-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

8) (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

9) (E)-(6S,8S,9aR)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

10) (E)-(6R,8R,9aS)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

11) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

12) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

13) (E)-(6S, 9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

14) (E)-(6R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,

- 36) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-гідроксиметилфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 37) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-ціанофеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]оксагідрохінолізин-4-он,
- 38) (E)-4-({(4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл}бензойна кислота,
- 39) (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-амінофеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 40) (E)-4-({(4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл}-N,N-диметилбензамід,
- 41) (E)-(6S,9aR)-6-(3-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 42) (E)-(6R, 9aS)-6-(3-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 43) (E)-(6S,9aR)-6-(2-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 44) (E)-(6R,9aS)-6-(2-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он,
- 45) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-оксагідрохінолізин-4-он,
- 46) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-октагідрохінолізин-4-он,
- 47) (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он,
- 48) (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он,
- 49) (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-он,
- 50) (E)-(6R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-он,
- 51) (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он,
- 52) (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он,
- 53) (E)-(4R,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метилімідазол-1-іл)бензиліден]-4-фенілгексагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-он,
- 54) (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіролідін-3-он,
- 55) (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропірол[1,2-a]азепин-5-он,
- 56) (E)-(3S,8aS)-3-(4-хлорфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізин-5-он.

- 78) (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-он,
- 79) (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,7,9a-гексагідрохінолізин-4-он,
- 80) (E)-(4R,9aR)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо [2,1-с][1,4]оксазин-6-он,
- 81) (E)-(4S,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-он,
- 82) (E)-(4S,9aR)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-он,
- 83) (E)-(4R,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-он,
- 84) (E)-(6R,7S,9aR)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он,
- 85) (E)-(6S,7R,9aS)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он,
- 86) (E)-(6R,7R,9aR)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он,
- 87) (E)-(6S,7S,9aS)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он,
- 88) (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-он,
- 89) (3S,8aS)-6-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-3-(2,4,6-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-он,
- 90) (6S,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}октагідрохінолізин-4-он,
- 91) (6S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}октагідрохінолізин-4-он,
- 92) (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}октагідрохінолізин-4-он,
- 93) (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-он,
- 94) (4R,9aS)-4-(4-фторфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}гексагідропіридо [2,1-с][1,4]оксазин-6-он,
- 95) (4R,9aS)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}гексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-он,
- 96) (4R,9aS)-4-(4-хлорфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}гексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-он,
- 97) метил(4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-

(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбоксилат,

98) метил (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбоксилат,

99) метил (4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбоксилат,

100) метил (4S,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбоксилат,

101) (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

102) (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

103) (4S, 9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

104) (4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

105) (4S,9aR)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

106) (4R,9aS)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

107) (4R,9aR)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

108) (4S,9aS)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

109) (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

110) (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

111) (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-2-пропил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

112) (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-2-пропил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

113) (4R*,9aS*)-2-ацетил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он,

114) (4R*,9aS*)-2-метансульфоніл-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-он, та

115) диметиламід (4R*,9aS*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти.

[0032]

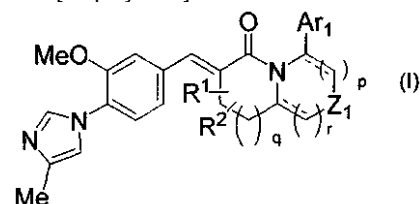
Переважні варіанти сполук загальної формули (I) наведені вище. Фармацевтично діювий компонент за винаходом не обмежується сполуками, розглянутими у цьому описі, і будь-який варіант може бути довільно обраний серед сполук загальної формули (I).

[0033]

Далі описуються способи одержання сполук загальної формули (I) згідно з винаходом.

Сполука, представлена загальною формулою (I):

[Формула 6]



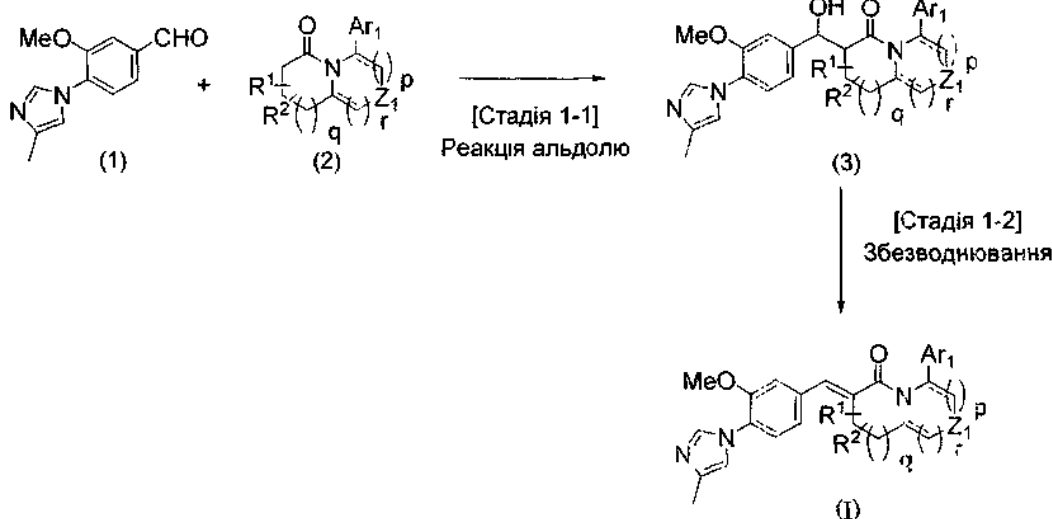
де --- представляє простий або подвійний зв'язок, а Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q , та r визначені вище, синтезують, наприклад, згідно з наступними загальними методиками 1-4. Зрозуміло, що для успішного одержання сполуки за винаходом методика містить стадію захисної реакції та стадію зняття захисту за допомогою відомої фахівцям захисної групи, яка обирається відповідно для кожної стадії (див. T. Greene et al., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1981).

[0034]

Загальна методика одержання 1

Далі описується типова методика 1 одержання сполук загальної формули (I) за винаходом.

[Формула 7]



У формулі ----- представляє простий або подвійний зв'язок, а Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q , та r як визначені вище.

[0035]

Вищеназвана загальна методика одержання 1 - це приклад способу приготування сполуки загальної формули (I), що полягає у перетворенні альдегідної сполуки (1) та сполуки лактаму (2) на альдольний адукт (3) шляхом реакції альдолю на стадії 1-1 з наступним зневоджуванням адукту.

[0036]

Одержання сполуки загальної формули (I)

Сполуку загальної формули (I) можна одержати з альдольного адукту (3) згідно із стадією 1-2. Зокрема, реакція зневоджування за стадією 1-2 може бути різною у залежності від вихідного матеріалу з єдиним обмеженням, щоб її умови були подібними. Цю реакцію можна вести шляхом, описаним у багатьох документах (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.194-226). Переважні приклади: i) обробка альдольного адукту (3) 0.1-100.0 еквівалентами кислоти (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.194-226); ii) спосіб перетворення спиртової групи альдольного адукту (3) на вихідну групу, як от ацетил, карбоксилат, сульфонат або атом галогену, з наступною обробкою адукту 1.0-10.0 еквівалентами основи (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.194-226).

[0037]

У варіанті i) застосовані кислота, розчинник, температурний режим залежать від вихідного матеріалу й не мають обмежень. Переважно застосовують такі кислоти, як наприклад, соляну, сірчану, фосфорну, бісульфид калію, щавлеву, р-

толуолсульфонову, комплекс трифторид бору-етер, тіонилхлорид та окис алюмінію. Процес можна вести без розчинника, або з розчинником чи їх сумішшю, яка не гальмує реакцію й забезпечує достатній ступінь розчинення матеріалу. Переважно застосовують неполярні розчинники, як наприклад, толуол та бензол; полярні, як ацетон, диметилсульфоксид та гексаметилфосфорамід; галогеновані розчинники, як хлороформ та метилхлорид, або ж воду. Крім того, комбінація кислоти з органічною основою, наприклад, піридином, може у деяких випадках прискорити реакцію та підвищити вихід продукту. Реакція має проходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить, наприклад, від кімнатної до 200°C. Переважно реакція займає від 1 до 24 годин, і її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцю методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації.

[0038]

Переважними прикладами вихідних груп у варіанті ii) є ацетил, метансульфонат, р-толуолсульфонат, атом хлору, атом бромов та атом йоду. Методика перетворення на таку вихідну групу залежить від вихідного матеріалу й не має обмежень. Її можна здійснювати відомим шляхом перетворення. Переважно 1.0-10.0 еквівалентів ацетилюючого агента, як от ацетилхлориду або оцтового ангідриду, сульфонууючого агента, як метансульфонілхлорид або р-толуолсульфонілхлорид, або галогенуючого агента, як тіонилхлорид, можна застосовувати у галогенованому розчиннику, як, наприклад, метилхлорид або хлороформ; неполярному розчиннику, як толуол та бензол; етерному розчиннику, як тетрагідрофуран або диметилетер етиленгліколю, або у суміші таких розчинників. Цільовий продукт можна одержати із застосуванням на цій стадії основи, переважно піридину чи триетиламіну, у кількості переважно 1.0-10.0 еквівалентів, або вони відіграють роль розчинників. Реакція має про-

ходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить, наприклад, від -78°C до 100°C . Переважно реакція займає від 1 до 24 годин, і її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцю методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації. У вихідній реакції на другій стадії переважно використовують 1.0-10.0 еквівалентів органічної основи, як діазабіклоундецен, піридин, 4-диметиламінопіридин або триетиламін; четверту сіль амонію, наприклад, тетрабутиламонійгідроксид; сіль лужного металу, як метоксид натрію або трет-бутоксид калію; гідроксид лужного металу, як гідроксид натрію; карбонат лужного металу, як карбонат літію або калію; органометалевий реагент, як діізопропиламід літію, у галогенованому розчиннику, як метиленхлорид чи хлороформ; неполярному розчиннику, як толуол та бензол; полярному розчиннику, як ацетонітрил, диметилформамід, або диметилсульфоксид; етерному розчиннику, як тетрагідрофуран або диметилетер етиленгліколю, або у суміші таких розчинників. Розчинником також може слугувати органічна основа, наприклад, піридин. Реакція має проходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78°C до 100°C . Переважно реакція займає від 1 до 24 годин, і її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцю методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації.

[0039]

Одержання альдольного адукту (3)

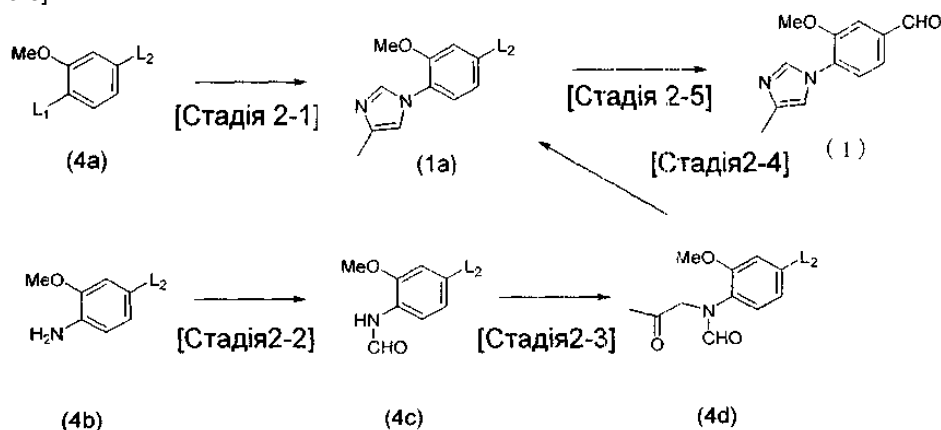
Альдольний адукт (3) можна приготувати з альдегідної сполуки (1) та 1.0-5.0 еквівалентів сполуки лактаму (2) відносно альдегідної сполуки (1) за етапом 1-1. Альдольна реакція за етапом 1-1 може бути різною у залежності від вихідного матеріалу з єдиним обмеженням, щоб її умови були подібними. Цю реакцію можна вести відомим шляхом (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.20., Yuki Gosei (Органічний синтез) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.94-100). Пе-

реважні варіанти способу - це i) спосіб перетворення сполуки лактаму (2) на енолят лужного металу за допомогою переважно 1.0-5.0 еквівалентів основи (переважно, наприклад, діізопропиламід літію, бутиллітію, амід натрію, гідриду натрію, метоксиду натрію або трет-бутоксиду калію) з наступною реакцією еноляту з альдегідною сполукою (1) (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.20, Yuki Gosei (Органічний синтез) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.97-98); ii) спосіб перетворення сполуки лактаму (2) на енолят лужного металу за допомогою переважно 1.0-5.0 еквівалентів основи (переважно, наприклад, діізопропиламід літію, бутиллітію, амід натрію, гідриду натрію, метоксиду натрію або трет-бутоксиду калію) з наступною реакцією еноляту з кремнійгалидним реагентом (переважно, наприклад, триметилхлорсиланом або трет-бутилдиметилхлорсиланом) з одержанням силілоного етера, який реагує з альдегідною сполукою (1) у присутності переважно 0.05-5.0 еквівалентів кислоти Льюїса (переважно тетрахлорид титану або трифторид бору) (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.20, Yuki Gosei (Органічний синтез) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.96-97). Розчинник та температура реакції залежать від вихідного матеріалу й не мають обмежень. Розчинником, який не гальмує реакцію й забезпечує достатнє розчинення вихідного матеріалу, може бути, наприклад, етерний розчинник, як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або діетилетер; галогенований розчинник, як метиленхлорид, 1,2-дихлоретан або хлороформ; неполярний розчинник, як толуол або бензол, або суміш розчинників. Реакція має проходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78°C до кімнатної. Переважно реакція займає від 0.5 до 24 годин, й її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцю методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації.

[0040]

Одержання альдегідної сполуки (1)

[Формула 8]



У формулі L_1 представляє атом фтору, атом хлору, атом бром, атом йоду, сульфонатну групу, наприклад, трифлят, групу триалкілова, групу борної кислоти, боратну групу тощо; а L_2 представляє алкілефірну групу, наприклад, метилефірну, альдегідну групу, ціаногрупу тощо.

[0041]

Одержання альдегідної сполуки (1)

Альдегідну сполуку (1) можна одержати з вихідної сполуки (1a) згідно із стадіями 2-5. Зокрема, стадії 2-5 можуть бути різними у залежності від вихідного матеріалу з єдиним обмеженням, щоб її умови були подібними. Цю реакцію можна вести шляхом, відомим фахівцям. Наприклад, i) коли L_2 - алкілефірна група, використовують реакцію відновлення, що описана у багатьох документах (див., наприклад, Jikken Kasaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol. 26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.159-266). Переважно цільову альдегідну сполуку (1) одержують відновленням з використанням 1.0-10.0 еквівалентів гідриду металу, наприклад, діізобутиламлюмінійгідриду. Бажано одержувати цільову альдегідну сполуку (1) відновленням з використанням 1.0-10.0 еквівалентів алюмогібридного комплексу, наприклад, алюмогібриду літію або біс (2-метоксиетокси)алюмогібриду натрію відносно сполуки (1a) у присутності 1.0-10.0 еквівалентів аміну відносно відновлювача (див., наприклад, T. Abe et al., "Tetrahedron", 2001, vol.57, p.2701-2710; Наприклад, ii) коли L_2 - ціаногрупа, використовують реакцію відновлення, що описана у багатьох документах (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.159-266). Переважно цільову альдегідну сполуку (1) одержують відновленням за допомогою 1.0-10.0 еквівалентів гідриду металу, наприклад, біс (2-метоксиетокси) алюмогібриду натрію або діізобутилалюмогібриду, (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.231). Або ж iii) цільову альдегідну сполуку (1) одержують відновленням сполуки (1a) до спиртової сполуки відомим фахівцям способом (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.159-266) з наступним окисленням спиртової сполуки до альдегідної сполуки (1) (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.23, Yuki Gosei (Органічний синтез) [V], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, p.1-550).

[0042]

Основа, застосована у реакції відновлення, залежить від вихідної речовини і не має обмежень. Нею може бути вторинний амін. Переважно цільову альдегідну сполуку (1) одержують відновленням з використанням 1.0-10.0 еквівалентів прямого або циклічного вторинного алкіламіну, наприклад,

діетиламіну або піролідину, відносно відновлювача. Розчинник залежить від вихідного матеріалу і не має обмежень. Розчинником, який не гальмує реакцію й забезпечує достатнє розчинення вихідного матеріалу, може бути, наприклад, етерний розчинник, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або діетилетер; неполярний розчинник, як толуол або бензол, або їх суміш. Реакція має проходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78°C до 200°C . Переважно реакція займає від 1 до 24 годин, і її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцями методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації.

[0043]

Окислювач, розчинник та температура реакції окислення можуть бути різними у залежності від вихідного матеріалу і не мають обмежень. Переважно застосовують окислювачі на основі хромової кислоти, наприклад, оксид хрому та двохромову кислоту; активний двооксид марганцю; диметилсульфоксид; окислювачі на основі перйодної кислоти, наприклад, перйодинан Десса-Мартіна; та суміш N-оксиду органічного аміну, як оксид N-оксиду 4-метилморфоліну, з перрутеном тетрапропиламонію (див., наприклад, Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.21, Yuki Gosei (Органічний синтез) [III], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1991, p.2-23). Використовують 1.0-50.0 еквівалентів окислювача відносно сполуки. Розчинником, який не гальмує реакцію й забезпечує достатнє розчинення вихідного матеріалу, може бути, наприклад, етерний розчинник, як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або діетилетер; галогенований розчинник, як метиленхлорид, 1,2-дихлоретан або хлороформ; неполярний розчинник, як толуол або бензол, або суміш розчинників. Реакція має проходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78°C до 100°C . Переважно реакція займає від 1 до 24 годин, і її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцями методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації.

[0044]

Одержання сполуки (1a)

Сполуку (1a) можна одержати з i) сполуки (4a) як вихідного матеріалу згідно, наприклад, із стадією 2-1, або ii) сполуки (4d) як вихідного матеріалу згідно із стадією 2-4.

[0045]

У варіанті i) стадія 2-1 може бути різкою у залежності від вихідного матеріалу з єдиним обмеженням, щоб її умови були подібними. Цю реакцію можна вести шляхом, відомим фахівцям. Наприклад, сполуку (4a) та 4-метилімідазол переважно піддають реакції сполучення у нейтральних або основних умовах (див. D.D. Davey et al., "J. Med. Chem.", 1991, vol.39, p.2671-2677). Зокрема, наприклад, 1.0-5.0 еквівалентів сполуки (4a) використовують відносно 4-метилімідазолу. Переважно у

деяких випадках реакція успішно проходить з 1.0-5.0 еквівалентами основи. Основою можуть бути гідрид натрію, гідроксид натрію, гідроксид калію, карбонат калію, карбонат натрію, карбонат цезію, карбонат барію та органічні основи, як от піридин. Розчинник у цій реакції залежить від вихідного матеріалу і не має обмежень, окрім того, що розчинник має не гальмувати реакцію і забезпечувати достатнє розчинення вихідного матеріалу. Переважними прикладами розчинників, можуть бути тетрагідрофуран, диметилсульфоксид, *N,N*-диметилформамід, *N*-метилпіролідін та ацетонітрил. У якості розчинника можна також застосовувати органічну основу. Реакція має проходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від 50°C до 200°C. Переважно реакція займає від 1 до 24 годин, її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцями методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації.

[0046]

У варіанті ii) стадія 2-4 може бути різною у залежності від вихідного матеріалу з єдиним обмеженням, щоб її умови були подібними. Цю реакцію можна вести шляхом, відомим фахівцям (див. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1986, vol.34, p.3111). Переважно цільову сполуку (1a) можна одержати, наприклад, нагріванням сполуки (4d) та 1.0-100.0 еквівалентів аміаку або солі амонію відносно сполуки (4d). Розчинник та температура реакції залежать від вихідного матеріалу і не мають обмежень. Розчинником, який не гальмує реакцію і забезпечує достатнє розчинення вихідного матеріалу, може бути етерний розчинник, як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або діетилетер; галогенований розчинник, як метиленхлорид, 1,2-діхлоретан або хлороформ; спиртовий розчинник, як етанол чи метанол; полярний розчинник, як диметилформамід або *N*-метилпіролідін; неполярний розчинник, як толуол, або суміш таких розчинників. Переважно сполуку (1a) можна одержати, наприклад, за допомогою 5.0-20.0 еквівалентів ацетату амонію, розчиненого в оцтовій кислоті. Реакція має проходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від кімнатної до 200°C. Переважно реакція займає від 1 до 24 годин, її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцями методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації.

[0047]

Одержання сполуки (4a)

Сполука (4a) випускається готовою або може бути одержана відомими фахівцями способами. Переважно сполуку (4a), де L_1 представляє атом фтору, атом хлору або атом бром, одержують окисленням відповідної метильної або спиртової сполуки відомою реакцією окислення; відновленням відповідної ефірної сполуки відомою реакцією або метилюванням відповідної фенольної сполуки.

[0048]

Одержання сполуки (4d)

Сполуку (4d) можна одержувати, наприклад, з вихідної сполуки (4c) згідно із стадією 2-3. Зокрема, стадія 2-3 може бути різною у залежності від вихідного матеріалу з єдиним обмеженням, щоб її умови були подібними. Цей спосіб можна здійснювати шляхом, відомим фахівцям (див. *Helvetica Chimica Acta*, 1998, vol.81, p.1038). Переважно сполуку (4d) одержують перемішуванням сполуки (4c) та 1.0-10.0 еквівалентів 2-галогенованого ацетону (переважно, наприклад, 2-хлорацетону, 2-бромацетону або 2-йодацетону) відносно сполуки (4c) у присутності 1.0-10.0 еквівалентів основи відносно сполуки (4c). Основою переважно є гідрид лужного металу (як от гідрид натрію або літію), сіль лужного металу (карбонат калію, натрію або цезію) або алкоксид металу (метоксид натрію, трет-бутилат калію). Розчинник та температура реакції залежать від вихідного матеріалу і не мають обмежень. Розчинником, який не гальмує реакцію і забезпечує достатнє розчинення вихідного матеріалу, може бути етерний розчинник, як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або діетилетер; галогенований розчинник, як метиленхлорид, 1,2-діхлоретан або хлороформ; полярний розчинник, як диметилформамід або *N*-метилпіролідін; неполярний розчинник, як толуол або бензол, або суміш таких розчинників. Реакція має проходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від кімнатної до 200°C. Переважно реакція займає від 1 до 24 годин, її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцями методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації.

[0049]

Одержання сполуки (4c)

Сполуку (1a) можна одержати з сполуки (4b) як вихідного матеріалу згідно, наприклад, із стадією 2-2. Зокрема, цільову сполуку формиламиду (4c) одержують шляхом нагрівання із зворотним холодильником сполуки (4b) у 10.0-100.0 еквівалентах мурашиної кислоти відносно сполуки (4b) або із застосуванням мурашиної кислоти та збезводнювального агента конденсації (ангідриду кислоти або діциклогексилкарбодііміду) для сполуки (4b). Переважно сполуку (4c) одержують із застосуванням 1-20 еквівалентів мурашиної кислоти відносно сполуки (4b) та 1-3 еквівалентів збезводнювального агента конденсації відносно сполуки (4b). Розчинник залежить від вихідного матеріалу і не має обмежень. Розчинником, який не гальмує реакцію і забезпечує достатнє розчинення вихідного матеріалу, може бути етерний розчинник, як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або діетилетер; галогенований розчинник, як метиленхлорид, 1,2-діхлоретан або хлороформ; полярний розчинник, як диметилформамід або *N*-метилпіролідін; неполярний розчинник, як толуол або бензол, або суміш таких розчинників. Реакція має проходити при такій температурі, яка забезпечує її завершення без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від кімнатної до 100°C. Переважно реа-

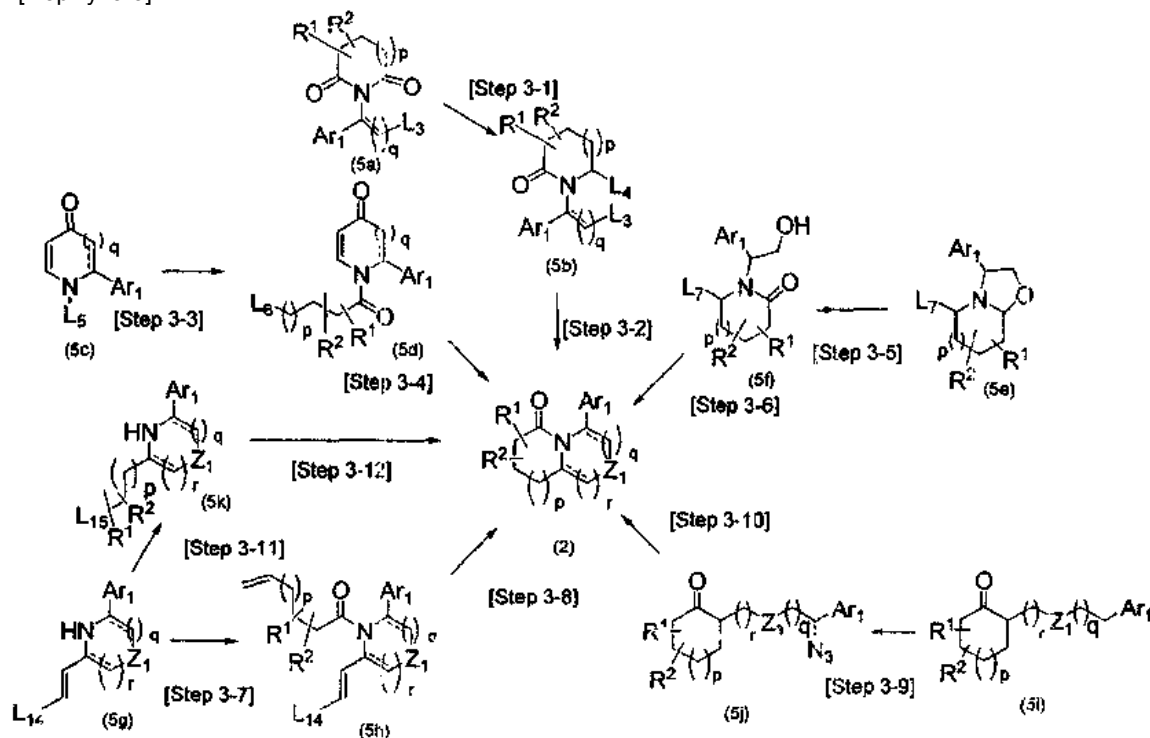
кція займає від 1 до 24 годин, й її протікання можна контролювати звичайними прийомами хроматографії. Небажані бічні продукти можна видаляти відомими фахівцю методами хроматографії, екстракції та/або кристалізації.

[0050]

Одержання сполуки (4b)

Сполука (4b) випускається готовою або може бути одержана відомими фахівцю способами. Пе-

[Формула 9]



У формулі --- представляє простий або подвійний зв'язок; Ar₁, Z₁, R¹, R², p, q та r визначені вище; L₃ представляє алкілєфірну, наприклад, метилєфірну або етилєфірну групу, або алкілкетоніву, арилкетоніву або арилалкілкетоніву групу, наприклад, ацетил, бензоїл або арилметилкетон; L₄ представляє алкоксигрупу, як от метокси- або етоксигрупу; L₅ представляє карбаматну захисну групу, наприклад, метилкарбамат, бензилкарбамаг або трет-бутилкарбамат, або амідну захисну групу, як от ацетил; L₆ представляє атом галогену, як от бром, йоду; L₇ представляє нітрильну групу, алкілєфірну групу, наприклад, метилєфір, або алкілкетоніву групу, як ацетил; L₁₄ представляє атом: водню, алкілєну групу, як от метил, етил, фенільну групу, яка може бути заміщена 1-3 замісниками, обраними з-поміж групи замісників A1, ефірну групу, як от метилєфір, етилєфір, фосфатну групу, як от диметилфосфат, діетилфосфат, алкілсульфонільну групу, як от метилсульфоніл, арилсульфонільну групу, наприклад, фенілсульфоніл, тощо; L₁₅ представляє алкілкетоніву групу, як ацетил, арилкетоніву групу, як бензоїл, формильну групу, алкілєфірну групу, як от метилєфір, етилєфір, або арилєфірну групу, як фенілєфір.

реважно сполуку (4b) одержують метилюванням відповідної нітрофенольної сполуки відомим фахівцю способом з наступним відновленням нітроанізольної сполуки.

[0051]

Одержання сполуки лактаму (2)

[0052]

Наведена формула реакції показує/з приклад способу одержання сполуки лактаму (2). Зокрема, формула показує (i) спосіб одержання сполуки лактаму (2) шляхом перетворення імідної сполуки (5a) як вихідного матеріалу, що випускається готовим або його готують у спосіб, відомий фахівцям (див. Tetrahedron: Asymmetry, 1998, vol.9, p.4361) на алкоксисполуку лактаму (5b) згідно із стадією 3-1, з наступним безперервним виконанням реакції продовження вуглецю та реакції циклізації 4a стадії 3-2; (ii) спосіб одержання сполуки лактаму (2) шляхом перетворення сполуки 4-піридону (5c) як вихідного матеріалу, що випускається готовим або його готують у спосіб, відомий фахівцям (див. Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549), на ацильовану сполуку (5d) згідно із стадією 3-3, а потім проводять реакцію циклізації на стадії 3-4; (iii) спосіб одержання сполуки лактаму (2) шляхом перетворення оксазолідинової сполуки (5e) як вихідного матеріалу, що випускається готовим або його готують у спосіб, відомий фахівцям (див. European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823; на сполуку амідного спирту (5f) згідно із стадією 3-5, а потім проводять реакцію циклізації на стадії 3-6; (iv) спосіб одержання сполуки лактаму (2) шля-

хом перетворення циклічної сполуки аміну, заміщеної вінільною групою, (5g) як вихідного матеріалу, що випускається готовим або його готують у спосіб, відомий фахівцям (див. *Tetrahedron Letters*, 1996, vol.39, p.5421, and *Tetrahedron Letters*, 2004, vol.45, p.4895) на ацильовану сполуку (5h) згідно із стадією 3-7, а потім проводять реакцію циклізації на стадії 3-8; (v) спосіб одержання сполуки лактаму (2) шляхом перетворення циклоалкілкетонів сполуки (5i) як вихідного матеріалу, що випускається готовим або його готують у спосіб, відомий фахівцям (див. *The Journal of Organic Chemistry*, 2001, vol.66, p.886) на азидну сполуку (5j) згідно із стадією 3-9, а потім проводять реакцію циклізації на стадії 3-10; або (vi) спосіб одержання сполуки лактаму (2) шляхом перетворення циклічної сполуки аміну, заміщеної вінільною групою, (5g) як вихідного матеріалу на сполуку (5k) згідно із стадією 3-11, а потім проводять реакцію циклізації на стадії 3-12.

[0053]

Перетворення імідної сполуки (5a) на алкоксисполуку лактаму (5b)

Часткове відновлення імідної групи на стадії 3-1 розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якій о умови реакції подібні. Переважно цільову алкоксисполуку лактаму (5b) можна одержати реакцією імідної сполуки (5a) з 1.0-5.0 еквівалентами борогідриду натрію відносно імідної сполуки (5a) у спиртовому розчиннику, як от метанол (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.207-237) або реакцією імідної сполуки (5a) з 1.0-5.0 еквівалентами борану відносно імідної сполуки (5a) в етерному розчиннику, як от тетрагідрофуран (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.237-248); з подальшою реакцією у спиртовому розчиннику, як от метанол, у присутності 0.1-10.0 еквівалентів неорганічної кислоти, як от сірчана кислота, відносно, наприклад, імідної сполуки (5a). Або ж цільову алкоксисполуку лактаму (5b) переважно одержують в одну стадію перемішуванням імідної сполуки (5a) та 1.0-5.0 еквівалентів борогідриду натрію відносно імідної сполуки (5a) у спиртовому розчиннику, як от метанол, у присутності 0.1-5.0 еквівалентів неорганічної кислоти, як от сірчана кислота, відносно імідної сполуки (5a) (див. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, vol.9, p.4361). Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78°C до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0054]

Перетворення алкоксисполуки лактаму (5b) на сполуку лактаму (2)

На стадії 3-2 цільову сполуку лактаму (2) можна одержати реакцією L₃ алкоксисполуки лактаму (5b) з реагентом Біттіга (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.25, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.254-262), реагентом Грін'єра (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.25, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.59-72) або алкіллітієм (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.25, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.9-51) з одержанням олефінового похідного та наступною реакцією похідного з кислотою, наприклад, соляною. Переважно цільову сполуку лактаму (2) можна одержати з високим виходом шляхом перемішування алкоксисполуки лактаму (5b) та 1.0-10.0 еквівалентів реагента Грін'єра, наприклад, триметилсилілметилмагнійхлориду, відносно алкоксисполуки лактаму (5b) в агарному розчиннику, як от тетрагідрофуран, у присутності 1.0-10.0 еквівалентів хлориду церію відносно алкоксисполуки лактаму (5b) з подальшою реакцією розчину з неорганічною кислотою, як от соляна кислота (див. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1998, vol.9, p.4361). Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78°C до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0055]

Перетворення сполуки 4-піридону (5c) на ацильовану сполуку (5d)

Стадія 3-3 - це реакція зняття захисту з аміної частини з наступною реакцією амідкування. Для зняття захисту з сполуки (5c) можна вдатися до реакції, описаної у багатьох відомих документах (див. T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981). У цій реакції аміну сполуку можна одержати з відповідної карбаматної сполуки (переважно, наприклад, трет-бутилкарбамату, бензилкарбамату або 9-фторенилметилкарбамату) або з відповідної амідної сполуки (переважно, наприклад, формаміду, ацетаміду, трифторацетаміду). Ця реакція зняття захисту розрізняється у залежності від вихідного матеріалу і не має обмежень, якщо умови реакції подібні. Реакцію можна вести відомим способом. Реакція переважно завершується за 1 до 24 годин, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією. Реакція амідкування розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень, якщо умови реакції подібні. Реакцію можна вести відомим способом, описаним у багатьох документах (див. Shin Jikken Kagaku Koza (Новий курс експериментальної хімії), vol.14, Yuki Kagobutsu No

Gosei To Hannou (Синтез та реакції органічних сполук) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1136-1162). Переважні приклади способу: i) спосіб реакції аміної сполуки з 1.0-5.0 еквівалентами сполучи кислого галіду відносно аміної сполуки (див. Shin Jikken Kagaku Koza (Новий курс експериментальної хімії), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Синтез та реакції органічних сполук) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1142-1145); та ii) спосіб реакції аміної сполуки з 1.0-5.0 еквівалентами сполуки карбонової кислоти відносно аміної сполуки з використанням 1.0-5.0 еквівалентів конденсувального агента відносно аміної сполуки (див. "Yakikagaku Jikken No Tebiki (Введення до експерименту в органічній хімії) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., September 1990, p.27-52).

[0056]

У способі i) застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й немає обмежень. Основа переважно становить 1.0-100.0 еквівалентів піридин, триетиламіну, N,N-діізопропилетиламіну, лютидину, хіноліну або ізохіноліну відносно аміної сполуки. Застосований розчинник не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - тетрагідрофуран та 1,4-діоксан. Основа може слугувати розчинником. Або ж можна використовувати двохшарову систему розділення у складі основи - лужного розчину, переважно гідроксиду натрію або калію, та галогенованого розчинника, як от метиленхлорид або 1,2-діхлоретан. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0057]

У способі ii) застосований конденсувальний агент розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень. Наприклад, можна використовувати 1.0-2.0 еквіваленти 1,3-діциклогексилкарбодііміду, 1-етил-3-(3'-диметиламінопропил)карбодііміду, бензотриазолілоксит-

рис(диметиламін)фосфонійгексафторфосфату, діетилціанофосфонату або біс-(2-оксо-3-оксазолідиніл) фосфінхлориду відносно сполуки карбонової кислоти. Переважно, реакція ефективно протікає з використанням 1.0-2.0 еквівалентів N-гідроксисукциніміду або N-гідроксибензотриазолу сполуки карбонової кислоти. Цю реакцію переважно здійснюють у присутності розчинника з матою прискорення та ефективного перемішування. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу і застосованого конденсувального агента й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення

вихідного матеріалу. Переважні приклади придатних розчинників - галогеновані розчинники, як от метиленхлорид та 1,2-діхлоретан, і полярні розчинники, як от тетрагідрофуран та N,N-диметилформамід. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0058]

Перетворення ацильованої сполуки (5d) на сполуку лактаму (2)

Стадія 3-4 - це реакція циклізації шляхом утворення радикалу. Зокрема, наприклад цільову сполуку лактаму (2) можна переважно одержати з високим виходом реакцією сполуки (5d) з переважно 1.0-2.0 еквівалентами сполуки алкілолова, як от трибутилолова, відносно сполуки (5d), наприклад, у неполярному розчиннику, як от толуол, у присутності переважно 0.1-1.0 еквівалентів радикалу-ініціатора, як от 2,2-азобіс(ізобутиронітрил) відносно сполуки (5d). Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від 50°C до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією. Після циклізації Z₁ можна перетворити різними шляхами з використанням кетонної групи як опори способом, відомим фахівцям, як от реакцією відновлення (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.159-266), реакцією приєднання (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.25, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.9-72), або реакцією приєднувального збезводнення (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85).

[0059]

Перетворення сполуки оксазолідину (5e) на сполуку амідного спирту (5f)

Стадія 3-5 є реакцією окислювального розщеплення оксазоліднинового кільця з одержанням сполуки амідного спирту (5f) із сполуки (5e). Зокрема, цільову сполуку амідного спирту (5f) можна переважно одержати з високим виходом реакцією сполуки (5e) з 2.0-10.0 еквівалентами перманганату калію відносно сполуки (5e) у водному розчиннику, як от суміш води з ацетоном (див. European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823), або сполуку (5f) можна переважно одержати реакцією сполуки (5e) з 1.0-10.0 еквівалентами бромиду відносно сполуки (5e). У галогенованому розчин-

нику, як от метиленхлорид (див. Synlett, 1994, vol.2, p.143). Застосований розчинник на цій стадії розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованого окислювача й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0060]

Перетворення сполуки амідного спирту (5f) на сполуку лактаму (2)

Стадія 3-6 полягає у перетворенні L₇ сполуки амідного спирту (5f) на спирт або з наступною реакцією циклізації. Зокрема, перетворення L₇ сполуки амідного спирту (5f) на спирт розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.20, Yuki Gosei (Органічний синтез) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.1-30). Перетворення L₇ сполуки амідного спирту (5f) на амін розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.20, Yuki Gosei (Органічний синтез) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.279-318). Реакція циклізації сполуки спирту або аміну розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. Journal of Fluor Chemistry, 1997, vol.2, p.119, або Scientia Pharmaceutica, 1996, vol.64, p.3). Переважно сполуку лактаму (2) можна одержати з високим виходом нагріванням спиртової сполуки у розчиннику або без розчинника у присутності 0.1-10 еквівалентів органічної кислоти, як от p-толуолсульфонову або камфорсульфонову кислоту, або неорганічної кислоти, як от сірчана або соляна кислота, відносно спиртової сполуки. Реакція циклізації сполуки аміну розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. Petrochemia, 1990, vol.3C, p.56; WO 2003/076386; або Tetrahedron Letters, 1982, vol.23, p.229). Переважно сполуку лактаму (2) можна одержати з високим виходом перемішуванням сполуки аміну у розчиннику, як от тетрагідрофуран, толуол, метиленхлорид або диметилформамід, у присутності 0.1-1.0 еквівалентів металоорганічної сполуки, як от тетракістрифенілфосфінпаладію або тристрифенілфосфінрутений, наприклад, відносно сполуки аміну. Звичайно, застосований розчинник на цій стадії розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованого реагенту й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихід-

ного матеріалу. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомий фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0061]

Перетворення заміщеної вінільною групою циклічної сполуки аміну (5g) на ацильовану сполуку (5h)

Ацильовану сполуку (5h) можна одержати з заміщеної вінільною групою циклічної сполуки аміну (5g) як вихідного матеріалу на стадії 3-7. Зокрема, стадію 3-7 здійснюють у такий само спосіб, як стадію 3-3.

[0062]

Перетворення ацильованої сполуки (5h) на сполуку лактаму (2)

Стадія 3-3 - це реакція метатези зачинення кільця з наступною реакцією модифікації подвійного зв'язку. Реакція метатези зачинення кільця розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. Comprehensive Organometallic Chemistry, 1982, vol.8, p.499, or Angewandte Chemie International Edition, 2000, vol.39, p.3012). Переважно реакцію модифікації подвійного зв'язку можна здійснити, наприклад, i) каталітичним гідрогенуванням (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.2 6, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.251-266); ii) гідроборуванням (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.25, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.83-134); або iii) окисленням подвійного зв'язку вуглець-вуглець (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.23, Yuki Gosei (Органічний синтез) [V], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, p.237-267).

[0063]

Реакція метатези зачинення кільця переважно полягає у перемішуванні ацильованої сполуки (5h) у розчиннику у присутності 0.01-0.2 еквіваленту металевого каталізатора відносно ацильованої сполуки (5h). Переважні приклади застосованого розчинника - галогеновані розчинники, як от метиленхлорид та хлороформ; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксигетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; та суміші розчинників. Застосований металевий каталізатор розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади металевого каталізатора - рутенієві каталізатори, як от біс (трициклогексилфосфін) бензиліден рутеній (IV) діхлорид, бензиліден[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден]діхлор (трициклогексилфосфін)рутеній (IV) та [1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден]діхлор(о-ізопропоксифенілме-

тиліден)рутеній (IV); та молібденові каталізатори, як от 2,6-діізопропилфенілімідонеофіліденбіфенмолібцен (VI) - та 2,6-діізопропилфенілімідонеофіліденбіфенмолібден (VI) - біс(гексафтор-трет-бутоксид). Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від кімнатної до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0064]

Перетворення сполуки циклоалкілкетону (5i) на азидну сполуку (5j)

Стадія 3-9 включає i) реакцію галогенування у α -положенні ароматичного кільця ($-\text{CH}_2-\text{Ar}_1$) та ii) наступну реакцію введення азиду.

[0065]

Реакція галогенування i) розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.422-458). Переважні приклади способу полягають у перемішуванні сполуки циклоалкілкетону (5i) та 1.0-2.0 еквівалентів галогенуючого агента відносно сполуки циклоалкілкетону (5i) у розчиннику. Переважні приклади галогенуючого агента - N-бромсукцинімід та бром. Крім того, реакцію можна помітно прискорити додаванням переважно 0.01 to 0.5 еквіваленту радикалу-ініціатора, як от пероксид бензоїлу або 2,2-азобісізообутиронітрил, відносно, наприклад, сполуки циклоалкілкетону (5i), або додаванням переважно 0.01-0.5 еквіваленту кислого каталізатора, як от бромистоводнева кислота, відносно сполуки циклоалкілкетону (5i). Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - чотирихлористий вуглець та бензол. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від кімнатної до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0066]

Реакція азидування ii) розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.20, Yuki Gosei (Органічний синтез) [111, edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., July 1992, p.415-420). Переважно галогеновану сполуку та 1.0-5.0 еквівалентів

азидуючого агента відносно галогенованої сполуки перемішують у розчиннику. Переважні приклади азидуючого агента - азид натрію та триметилсилідазид. Переважно реакцію можна помітно прискорити додаванням 0.1-5.0 еквівалентів четвертої солі амонію, як от тетрабутиламонійфторид, відносно азидуючого агента. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади застосованого розчинника - етерні розчинники, як от тетрагідрофуран та діоксан; галогеновані розчинники, як от хлороформ та метиленхлорид; неполярні розчинники, як от бензол та толуол; і полярні розчинники, як от ацетон, ацетонітрил, диметилформамід та N-метилпіролідін. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від кімнатної до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомий фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0067]

Перетворення сполуки азиду (5j) на сполуки лактаму (2)

Стадія 3-10 - це спосіб приготування сполуки лактаму (2), який полягає у перемішуванні сполуки азиду (5j) у розчиннику у присутності 1.0-10.0 еквівалентів кислоти відносно сполук азиду (5j), що спричинює перегрупування. Зокрема, ця стадія розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886). Переважно використовують трифторметансульфонову, трифтороцтову, сірчану або соляну кислоту. Хоча кислота може слугувати як розчинник, реакцію переважно здійснюють у присутності окремого розчинника заради прискорення та ефективності. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - галогеновані розчинники, як от хлороформ та метиленхлорид; і неполярні розчинники, як от бензол та толуол. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78°C до 50°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0068]

Перетворення заміщеної вінільної групою циклічної сполуки аміну (5g) на сполуку (5k)

Сполуку (5k) можна одержати з заміщеної вінільної групою циклічної сполуки аміну (5g) як: вихідного матеріалу, на стадії 3-11. Стадія 3-11 скла-

дається з реакції відновлення подвійного зв'язку з наступною реакцією подовження вуглецю.

Реакцію відновлення подвійного зв'язку можна здійснювати багатьма способами, описаними у відомих документах, переважно i) реакцією каталітичного гідрогенування (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.251-266); ii) відновленням за допомогою металу та солі металу (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.165-1856).

[0069]

Наприклад, за способом i) перемішують сполуку (5g) разом з джерелом водню у розчиннику у присутності 0.01-0.5 еквіваленту металевого каталізатора відносно сполуки (5g). Застосований металевий каталізатор розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень. Переважно у ролі каталізатора застосовують паладій-вуглець, родій-вуглець, рутеній-вуглець, гідроксид паладію, оксид платини, скелетний нікелевий каталізатор гідрування та каталізатор Вілкінсона. Джерело водню розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованого металевого каталізатора й не має обмежень. Переважно джерелом водню є газоподібний водень, мурашина кислота, форміат амонію та циклогександієн. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованого металевого каталізатора й не має обмежень. Переважно розчинником слугує метанол, етанол, етилацетат, толуол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, хлороформ, метиленхлорид, вода та їх суміші. Заради ефективності реакції можна додавати органічну кислоту, неорганічну кислоту або органічну основу. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від кімнатної до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0070]

Прикладами способу ii) слугують спосіб перемішування сполуки (5g) у розчиннику у присутності 1.0-10.0 еквівалентів металу або солі металу відносно сполуки (5g). Застосування металу або солі металу розрізняються у залежності від вихідного матеріалу і не мають обмежень. Переважні приклади металу або солі металу - лужні метали, як от літій та натрій; лужноземельні метали, як от магній та кальцій; та їх солі. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й застосованого металу і не має обмежень. Переважні приклади розчинника - аміак, метанол, етанол, трет-бутанол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, діетилен, вода та їх суміш. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить -78°C to 100°C, наприклад. Реакція переважно

завершується за 1-24 години, наприклад, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0071]

Спосіб, описаний у багатьох документах, використовується для реакції подовження вуглецю після відновлення подвійного зв'язку. Переважний приклад способу включає i) реакцію Біттіра, ii) реакцію Горнера-Емонса і iii) реакцію Пітерсона (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85).

[0072]

Переважний приклад реакції Біттіра - перемішування у розчиннику альдегідної сполуки, одержаної із сполуки (5g), та 1.0-3.0 еквівалентів відомого реагента Біттіра відносно альдегідної сполуки у присутності 1.0-5.0 еквівалентів основи відносно альдегідної сполуки. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованої основи й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника включають полярні розчинники, як от нітродетан, ацетонітрил, 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметилсульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; галогеновані розчинники, як от хлороформ та метиленхлорид; воду; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи - гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; металоорганічні сполуки, як от бутіллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78 до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0073]

Переважний приклад реакції Горнера-Емонса - перемішування у розчиннику альдегідної сполуки, одержаної із сполуки (5g), та 1.0-3.0 еквівалентів відомого реагента Горнера-Емонса відносно альдегідної сполуки у присутності 1.0-5.0 еквівалентів основи відносно альдегідної сполуки. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованої основи й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює

реакцію і забезпечує, певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника включають полярні розчинники, як от 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметилсульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи - гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; алкоголяти лужних металів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; металоорганічні сполуки, як от бутиллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі амонію лужних металів, як амід натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78 до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0074]

Переважаючий приклад реакції Пітерсона - перемішування у розчиннику альдегідної сполуки, одержаної із сполуки (5g), та 1.0-3.0 еквівалентів відомого реагента Пітерсона відносно альдегідної сполуки у присутності 1.0-5.0 еквівалентів основи відносно альдегідної сполуки. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованої основи й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного

матеріалу. Переважні приклади розчинника включають полярні розчинники, як от 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметилсульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи - гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; металоорганічні сполуки, як от бутиллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі амонію лужних металів, як амід натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78 до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0075]

Перетворення сполуки (5k) на сполуку лактаму (2)

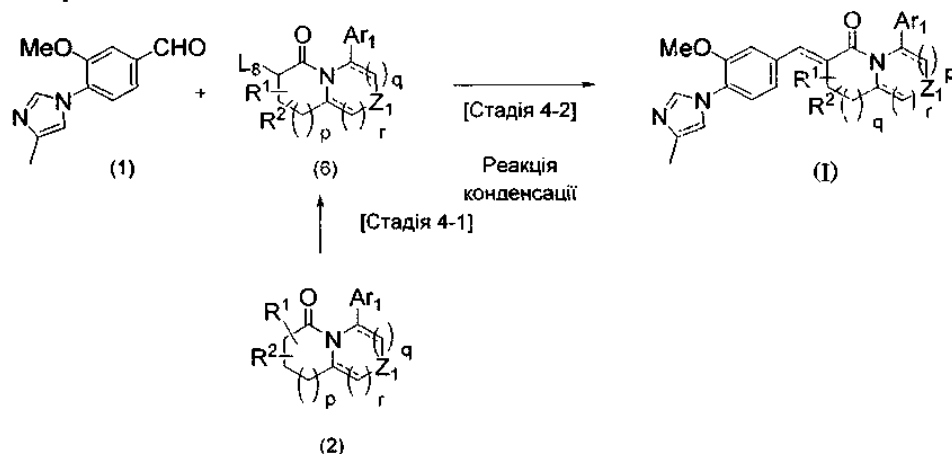
Сполуку лактаму (2) можна одержати із сполуки (5k) як вихідного матеріалу реакцією внутрішньомолекулярного амідування згідно із стадією 3-12. Зокрема, стадію 3-12 виконують так само, як стадію 3-3.

[0076]

Загальний спосіб одержання 2

Загальний спосіб 2 одержання сполуки загальної формули (I) за винаходом описується далі.

[Формула 10]



У формулі ----- представляє простий або подвійний зв'язок; Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q та r визначені вище; а L_8 представляє фосфітну групу, як от діетилфосфоніл, сіль фосфонію, як от трифенілфосфонійбромід, силільну групу, як от триметилсиліл,

ефірну групу, як от метилефір або етилефір, або карбоксильну групу.

[0077]

Загальний спосіб 2 одержання сполуки загальної формули полягає у (I) введенні вихідної групи L_8 до сполуки лактаму (2) згідно із стадією 4-1 з

подальшою конденсацією сполуки з альдегідною сполукою (1) згідно із стадією 4-2.

[0078]

Одержання сполуки загальної формули (I)

Реакція конденсації за стадією 4-2 розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень, якщо умови реакції подібні. Її можна проводити способом, описаним у багатьох документах. Переважний приклад способу включає реакцію Віттіга, реакцію Горнера-Емонса, реакцію Пітерсона (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85,) та реакцію Кньювегаеля.

[0079]

Переважний приклад реакції Віттіга - перемішування у розчиннику сполуки (6), сполуки L_8 - солі фосфонію, переважно 0.5-2.0 еквівалентів альдегідної сполуки (1) відносно сполуки (6), та переважно 1.0-5.0 еквівалентів основи відносно сполуки (6). Спочатку обробляють сполуку (6) та основу з утворенням фосфонілиду, до якого потім додають альдегідну сполуку (1); або додають основу у присутності сполуки (6) та альдегідної сполуки (1). Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованої основи й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника включають полярні розчинники, як от нітрометан, ацетонітрил, 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметилсульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; галогеновані розчинники, як от хлороформ та метиленхлорид; вода; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи - гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; металоорганічні сполуки, як от бутиллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78 до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0080]

Переважний приклад реакції Горнера-Емонса - перемішування у розчиннику сполуки (6), сполуки L_8 - фосфітної групи, переважно 0.5-2.0 еквівалентів альдегідної сполуки (1) відносно сполуки (6), та переважно 1.0-5.0 еквівалентів основи відносно сполуки (6). Спочатку обробляють сполуку (6) та основу з утворенням карбаніону, до якого додають

альдегідну сполуку (1); або додають основу у присутності сполуки (6) та альдегідної сполуки (1). Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованої основи й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника включають полярні розчинники, як от 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметилсульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол, вода; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи - гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; металоорганічні сполуки, як от бутиллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі амонію лужних металів, як амід натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78 до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0081]

Переважний приклад реакції Пітерсона - перемішування у розчиннику сполуки (6), сполуки L_8 - силільної групи, переважно 0.5-2.0 еквівалентів альдегідної сполуки (1) відносно сполуки (6) та 1.0-5.0 еквівалентів основи відносно сполуки (6). Спочатку обробляють сполуку (6) та основу з утворенням карбаніону, до якого додають альдегідну сполуку (1); або додають основу у присутності сполуки (6) та альдегідної сполуки (1). Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованої основи й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника включають полярні розчинники, як от 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметилсульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи - гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; металоорганічні сполуки, як от бутиллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі амонію

лужних металів, як амід натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78 до 150°C . Реакція переважно завершується за 1-24 годин, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0082]

Переважає приклад реакції Кьовенегеля - перемішування у розчиннику сполуки (6), сполуки L_8 - ефірної або карбоксильної групи, переважно 0.5-2.0 еквівалентів альдегідної сполуки (1) відносно сполуки (6) та 1.0-5.0 еквівалентів основи відносно сполуки (6). Спочатку обробляють сполуку (6) та основу з утворенням карбаніону, до якого додають альдегідну сполуку (1); або додають основу у присутності сполуки (6) та альдегідної сполуки (1). Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованої основи й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинників - це полярні розчинники, як от 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметилсульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксигетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи - гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; металоорганічні сполуки, як от бутиллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі амонію лужних металів, як амід натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78 до 150°C . Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом.

Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0083]

Одержання сполуки (6)

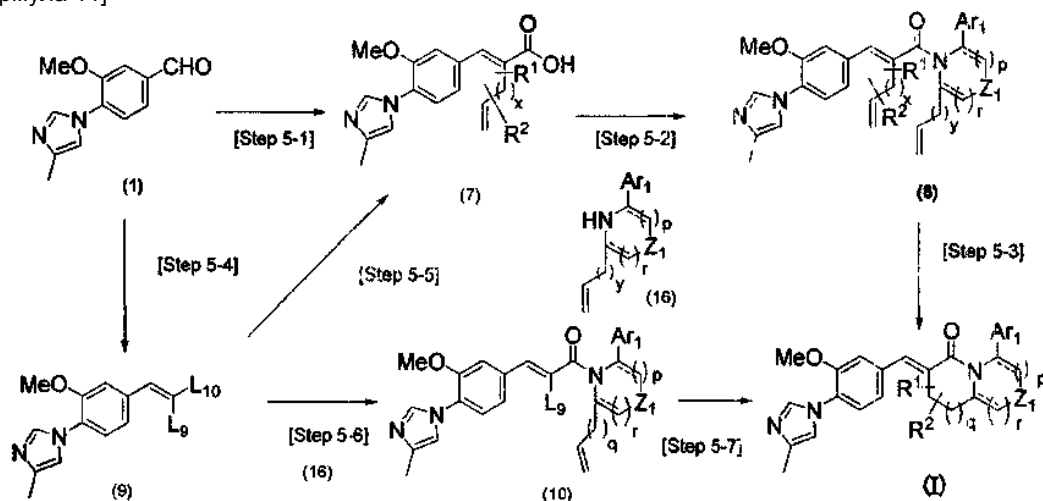
Сполуку (6) можна одержати із сполуки лактаму (2) як вихідного матеріалу, згідно із стадією 4-1. Переважно, наприклад, i) реагент Виттіра(6), сполуку L_8 - сіль фосфонію, можна одержати галогенуванням сполуки лактаму (2) у спосіб, відомий фахівцям (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438), з наступною реакцією сполуки з органічною сполукою фосфіну, як от трифенілфосфін (див. Organic Reaction, 1965, vol.14, p.270). ii) Реагент Горнера-Емонса (6), сполуку L_8 - фосфіт, можна одержати галогенуванням сполуки лактаму (2) у спосіб, відомий фахівцям (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.430-438), з наступною реакцією Арбузова між цією сполукою та алкілфосфінітом (див. Chemical Review, 1981, vol.81, p.415) або реакцією Беккера з фосфінітом металу (див. Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180). Або ж, реагент Горнера-Емонса можна одержати із сполуки лактаму (2) та хлорфосфату у присутності основи (див. The Journal of Organic Chemistry, 1989, vol.54, p.4750). iii) Реагент Пітерсона (6), сполуку L_8 - силільну групу, можна одержати із сполуки лактаму (2) та триалкілсилілхлориду у присутності основи (див. Journal of Organometallic Chemistry, 1983, vol.248, p.51). iv) Ефірну сполуку або сполуку карбонової кислоти, сполуку L_8 - ефірну або карбоксильну групу, можна одержати із сполуки лактаму (2) та діефіру карбонової кислоти, галогенованого карбонату або двооксиду вуглецю у присутності основи (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.22, Yuki Gosei (Органічний синтез) [IV], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.14-30 and p.54-71).

[0084]

Загальний спосіб одержання 3

Загальний спосіб 3 одержання сполуки загальної формули (I) за винаходом описується далі.

[Формула 11]



У формулі --- представляє простий або подвійний зв'язок; Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q та r визначені вище; x та y кожний представляють ціле число від 0 до 2; L_9 представляє атом галогену, як от хлор, бром чи йод, або сульфатну групу, як от трифліат; а L_{10} представляє ефірну групу, як от метилефір чи етилефір, або карбонову кислоту.

[0085]

Вищенаведений загальний спосіб одержання 3 - це приклад i) способу одержання сполуки загальної формули (I), у якому одержують сполуку (7) з альдегідної сполуки (1) згідно із стадією 5-1 або згідно із стадією 5-5 через стадію 5-4, перетворюючи сполуку (7) на амідну сполуку (8) реакцією конденсації з аміною сполукою (16) на стадії 5-2, а потім піддають амідну сполуку (8) реакції метатези з зачиненням кільця і далі реакції модифікації подвійного зв'язку на стадії 5-3; або ii) способу одержання сполуки загальної формули (I), у якому одержують сполуку (9) з альдегідної сполуки (1) згідно із стадією 5-4, перетворюючи сполуку (9) на амідну сполуку (10) на стадії 5-6, а потім піддають амідну сполуку (10) реакції Хека і далі реакції модифікації подвійного зв'язку на стадії 5-7.

[0086]

Одержання сполуки загальної формули (I)

У способі i) сполуку загальної формули (I) можна одержати з амідної сполуки (8) згідно із стадією 5-3. Стадія 5-3 полягає у реакції метатези з зачиненням кільця і далі реакції модифікації подвійного зв'язку. Зокрема, перша операція - реакція метатези з зачиненням кільця - розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. Comprehensive Organometallic Chemistry, 1982, vol.8, p.499, or Angewandte Chemie International Edition, 2000, vol.39, p.3012). Реакцію модифікації подвійного зв'язку другої стадії можна здійснити, наприклад, i) каталітичним гідрогенуванням (див. Jikken Kagaku Koza. (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез) [VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.251-266); ii) гідроборуванням (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.25, Yuki Gosei (Опра-

нічний синтез) [VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.83-134); або iii) окисленням подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.23, Yuki Gosei (Органічний синтез) [V], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, p.237-267).

[0087]

Переважно реакція метатези із зачиненням кільця являє собою внутрішньомолекулярну реакцію циклізації шляхом перемішування амідної сполуки (8) у розчиннику у присутності 0.01-0.2 еквівалента металевого каталізатора відносно амідної сполуки (8). Переважні приклади застосованих розчинників: галогеновані розчинники, як от метиленхлорид та хлороформ; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; та суміші розчинників. Металевий каталізатор розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади металевих каталізаторів: рутенієві каталізатори, як от біс(трициклогексилфосфін)бензиліденрутений (IV) діхлорид, бензиліден[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден]діхлор(трициклогексилфосфін)рутений (IV) та [1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден]діхлор(о-ізопропоксифенілметиліден)рутений (IV), та молібденові каталізатори; як от 2,6-діізопропилфенілімідонеофіліденбіфеніломолібден (VI) - та 2,6-діізопропилфенілімідонеофіліденбіфеніломолібден(VI)-біс(гексафтор-трет-бутоксид). Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від кімнатної до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0088]

Реакція модифікації подвійного зв'язку - це переважно реакція каталітичного гідрогенування, у якій циклізовану сполуку, одержану реакцією метатези із зачищення кільця, відновлюють у потоці водню переважно при 1-10 атм., наприклад, у присутності переважно 0.01-0.2 еквівалента металевого каталізатора відносно циклізованої сполуки. Реакцію переважно ведуть у розчиннику з метою прискорення та ефективного перемішування. Переважні приклади застосованого розчинника: спиртові розчинники, як от етанол та метанол; галогеновані розчинники, як от метиленхлорид та хлороформ; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; полярні розчинники, як от етилацетат та ацетонітрил; та суміші розчинників. Металевий каталізатор розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади каталізатора - платина, оксид платини, платинова чернь, скелетний каталізатор гідрування та паладій-вуглець. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від кімнатної до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0089]

У способі ii) сполуку загальної формули (I) можна одержати з амідної сполуки (10) згідно із стадією 5-7. Зокрема, стадія 5-7 складається з реакції Хека та подальшої реакції модифікації подвійного зв'язку. Зокрема, перша реакція Хека розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й може здійснюватися у спосіб, відомий фахівцям, якщо умови реакції подібні (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.123-132). Другу реакцію модифікації подвійного зв'язку можна здійснити, наприклад, i) каталітичним гідрогенуванням (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.26, Yuki Gosei (Органічний синтез)[VIII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., April 1992, p.251-266); ii) гідроборуванням (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.25, Yuki Gosei (Органічний синтез)[VII], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., September 1991, p.83-134); або iii) окисненням подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку (див. Jikken Kagaku Koza (Курс експериментальної хімії), vol.23, Yuki Gosei (Органічний синтез)[V], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., October 1991, p.237-267).

[0090]

Переважний приклад реакції Хека полягає у перемішуванні сполуки (10) у розчиннику у присутності 0.01-0.2 еквівалента каталізатора з перехідного металу відносно сполуки (10). Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідно-

го матеріалу та каталізатора з перехідного металу й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника включають ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-піролідон та N,N-диметилформамід. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію сполучення, і переважно становить від кімнатної до 150°C. Переважно реакцію ведуть в атмосфері інертного газу (азоту або аргону). Каталізатором з перехідного металу переважно слугує паладійєвий комплекс, зокрема, відомий паладійєвий комплекс, як от паладій (II) ацетат, діхлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(дібензиліденацетон)діпаладій (0). Крім того, переважно додають 1.0-5.0 еквівалентів фосфорного ліганду (переважно трифенілфосфін, три-отолілфосфін, три-трет-бутилфосфін або 2-(дітрет-бутилфосфін)біфеніл) відносно каталізатора з перехідного металу, наприклад, з метою підвищити ефективність реакції. Оптимальний результат досягається у присутності основи, й застосована основа у реакції сполучення не обмежується, якщо умови реакції є подібні. Основою переважно є 0.1-5.0 еквівалентів триетиламіну, N,N-діізопропілетиламіну, N,N-діциклогексилметиламіну або тетрабутиламонійхлориду відносно сполуки (10). Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом.

[0091]

Одержання амідної сполуки (8)

Реакція амідування на стадії 5-2 розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не обмежується, якщо умови реакції подібні. Реакцію можна вести способом, описаним у багатьох документах (див. Shin Jikken Kagaku Koza (Новий курс експериментальної хімії), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Синтез та реакції органічних сполук) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1136-1162). Переважні приклади способу включають i) спосіб перетворення сполуки (7) на галід та реакцію галіда з аміною сполукою (16) в основних умовах (див. Shin Jikken Kagaku Koza (Новий курс експериментальної хімії), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Синтез та реакції органічних сполук) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1142-1145); ii) спосіб реакції сполуки (7) з аміною сполукою (16) з використанням конденсувального агента (див. "Yukikagaku Jikken No Tebiki (Введення до експерименту в органічній хімії) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., September 1990, p.27-52.).

[0092]

Переважні приклади реакції перетворення сполуки (7) на галід: i) перемішування сполуки (7) у розчиннику у присутності 1.0-10.0 еквівалентів а галогенуючого агента відносно сполуки (7). Галогенуючий агент розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень. Переважні приклади галогенуючого агента - тіонилхлорид, пентахлорид фосфору та оксалілхлорид. Застосо-

ваний розчинник не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - метиленхлорид, хлороформ та толуол. Реакція може ефективно проходити з додаванням 0.1-1.0 еквівалента органічної основи, як от піридин, диметилформамід тощо, відносно сполуки (7). Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0093]

Переважний приклад подальшої реакції сполучення - перемішування галиду та 1.0-5.0 еквівалентів аміної сполуки (16) відносно галиду у розчиннику у присутності 1.0-100.0 еквівалентів основи відносно галиду. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень. Переважні приклади основи - піридин, триетиламін, N,N-діізопропилетиламін, лутидин, хінолін та ізохінолін. Застосований розчинник не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - метиленхлорид, хлороформ, толуол, тетрагідрофуран та 1,4-діоксан. Основа може слугувати розчинником. Або ж використовують двошарову систему розділення у складі основи (лужного розчину, переважно гідроксиду натрію або калію) та галогенованого розчинника, як от метиленхлорид або 1,2-діхлоретан. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомий фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0094]

Переважний приклад способу ii) - перемішування у розчиннику сполуки (7) та 1.0-5.0 еквівалентів аміної сполуки (16) відносно сполуки (7) у присутності 1.0-5.0 еквівалентів конденсувального агента відносно сполуки (7). Конденсувальний агент розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень. Переважні приклади конденсувального агента - 1,3-діциклогексилкарбодіїмід, 1-етил-3-(3'-диметиламінопропил)карбодіїмід, бензотриазол-1-ілоксит-рис(диметиламін)фосфонійгексафторфосфат, діетилціанофосфонат та біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид. Переважно додають 1.0-2.0 еквіваленти N-гідроксисукциніміду або N-гідроксибензотриазолу відносно сполуки (7) для підвищення ефективності реакції. Реакції переважно ведуть у присутності розчинника для прискорення та підвищення ефективності перемішуван-

ня. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та конденсувального агента й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади застосованого розчинника - галогеновані розчинники, як от метиленхлорид та 1,2-діхлоретан, і полярні розчинники, як от тетрагідрофуран та N,N-диметилформамід. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, від точки кригоутворення до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0095]

Одержання аміної сполуки (16)

Амінна сполука (16) випускається серійно або може бути одержана у спосіб, відомий фахівцям (див. Tetrahedron Letters, 1998, vol.39, p.5421).

[0096]

Одержання сполуки (7)

Сполуку (7) можна одержати i) з альдегідної сполуки (1) згідно із стадією 5-1, або ii) одержанням сполуки (9), де сполука L₁₀ представляє ефірну групу, з альдегідної сполуки (1) згідно із стадією 5-4, після чого сполуку (9) піддають стадії 5-5.

[0097]

[Перетворення альдегідної сполуки (1) на сполуку (7)]

Стадія 5-1 складається з першого етапу виведення цинаматної сполуки з альдегідної сполуки (1) та наступного другого етапу гідролізу ефірної групи у карбоксильну. Цинаматну сполуку можна одержати з альдегідної сполуки (1) та будь-якого з реагентів Горнера-Емонса у спосіб, відомий фахівцям (див. W.S. Wadsworth, Jr., Organic Reactions, 1997, vol.25, p.73). Переважно, наприклад, сполуку (7) можна одержати з високим виходом з альдегідної сполуки (1), переважно 1.0-2.0 еквівалентів реагента Горнера-Емонса та переважно 1.0-5.0 еквівалентів основи. Реагент Горнера-Емонса можна одержати у спосіб, відомий фахівцям. Наприклад, реагент Горнера-Емонса одержують алкілюванням триалкілфосфонової кислоти, що випускається промисловістю (див. Synthetic Communication, 1991, vol.22, p.2391), реакцією Арбузова з використанням похідного алкілфосфініту α-галогенової кислоти (див. Chemical Review, 1981, vol.81, p.415), або реакцією Беккера з використанням фосфоніту металу (д/в. Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180). Переважні приклади застосованих розчинників - полярні розчинники, як от 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметил сульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основ: гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію;

карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; металлоорганічні сполуки, як от бутиллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі амонію лужних металів, як амід натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -7 до 8 до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомий фахівцям як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією. Відомий фахівцеві спосіб зняття захисту можна використати у реакції гідролізу при одержанні сполуки (7) з цинаматної сполуки як вихідного матеріалу, (див. T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, p.154-186).

[0098]

Перетворення сполуки (9) на сполуку (7)

Сполуку (7) можна одержати сполученням сполуки (9) як вихідного матеріалу з відповідною сполукою алкену згідно із стадією 5-5. Зокрема, спосіб, відомий фахівцям, можна використати у реакції сполучення на стадії 5-5. Переважні приклади способу - реакція Хека (див. R.F. Heck, "Org. Reactions.", 1982, vol.27, p.345), реакція Судзукі (див. A. Suzuki, "Chem. Rev.", 1995, vol.95, p.2457) та сполучувальна реакція Штілле (див. J.K. Stille, "Angew. Chem. Int. Ed. Engl.", 1986, vol.25, p.508).

[0099]

У реакції Хека сполуку галіду або трифляту (9) переважно поєднують з переважно 1.0-5.0 еквівалентами сполуки алкену відносно сполуки (9), наприклад, у присутності переважно 0.01-0.2 еквівалента каталізатора з перехідного металу відносно сполуки (9). Реакцію переважно ведуть у присутності розчинника для прискорення та підвищення ефективності перемішування. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та каталізатора з перехідного металу й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-піролідон та N,N-диметилформамід. Температура реакції має бути такою, щоб завершити сполучення, і переважно становить від кімнатної до 150°C. Реакцію переважно ведуть в атмосфері інертного газу, зокрема, азоту чи аргону. Каталізатор з перехідного металу - це переважно паладієвий комплекс, зокрема, відомий паладієвий комплекс, як от паладій-(II) ацетат, діхлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) або трис(дібензиліденацетон)діпаладій (0). Крім того, для підвищення ефективності реакції можна додати фосфорний ліганд (переважно трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, три-трет-бутилфосфін або 2-(ді-трет-бутилфосфін)біфеніл). Переважно реакцію ведуть у присутності основи, й застосована

основа не має обмежень, якщо використовується у подібній реакції сполучення. Переважні приклади основи - триетиламін, N,N-діізопропілетиламін, N,N-діциклогексилметиламін та тетрабутиламонійхлорид. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом.

[0100]

У реакції Судзукі сполуку галіду або трифляту (9) переважно поєднують з переважно 1.0-5.0 еквівалентами сполуки борної кислоти або борату відносно сполуки (9), у присутності переважно 0.01-0.5 еквівалента каталізатора з перехідного металу відносно сполуки (9). Реакцію переважно ведуть у присутності розчинника для прискорення та підвищення ефективності перемішування. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та каталізатора з перехідного металу й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан, бензол, толуол, ксилол, 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід, вода, та суміші розчинників. Температура реакції має бути такою, щоб завершити сполучення, і переважно становить від кімнатної до 200°C. Реакцію переважно ведуть в атмосфері інертного газу, зокрема, азоту чи аргону. Каталізатор з перехідного металу - це переважно паладієвий комплекс, зокрема, відомий паладієвий комплекс, як от паладій (II) ацетат, діхлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(дібензиліденацетон)діпаладій (0). Крім того, для підвищення ефективності реакції можна додати фосфорний ліганд (переважно трифенілфосфін, три-о-толілфосфін, три-трет-бутилфосфін або 2-(ді-трет-бутилфосфін)біфеніл). Переважно реакцію ведуть з додаванням четвертної солі амонію, переважно тетрабутиламонійхлориду або тетрабутиламонійбромиду. Переважно реакцію ведуть у присутності основи, й застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованого розчинника й не має обмежень. Переважні приклади основи - гідроксид натрію, гідроксид барію, фторид калію, фторид цезію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію та фосфат калію. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом.

[0101]

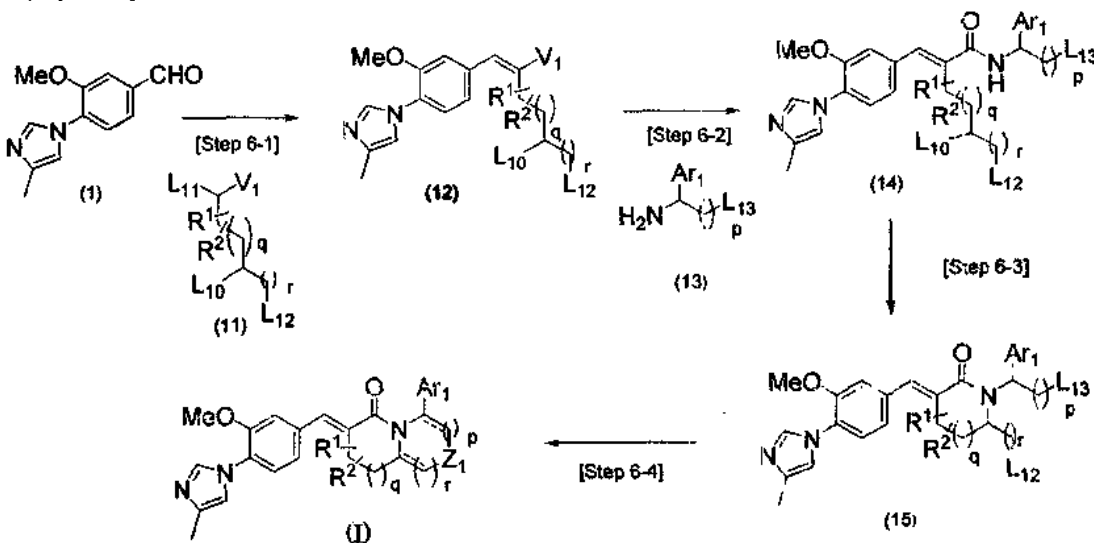
У реакції сполучення Штілле сполуку галіду або трифляту (9) сполучають з переважно 1.0-10.0 еквівалентами сполуки триалкілолова відносно сполуки (9), у присутності переважно 0.01-0.2 еквівалента каталізатора з перехідного металу відносно сполуки (9). Крім того, для ефективного ведення реакції можна додати переважно 0.1-5.0 еквівалентів галіду міді (I) та/або хлориду літію відносно сполуки (9). Переважні приклади застосованих розчинників у цій реакції - толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, N,N-диметилацетамід, 1-метил-2-піролідон та диметилсульфоксид. Температура реакції має бути такою, щоб завершити

сполучення, і переважно становить від кімнатної до 100°C. Каталізатор з перехідного металу - це переважно паладієвий комплекс, зокрема, відомий паладієвий комплекс, як от паладій(II)ацетат, діхлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(дібензиліденацетон)діпаладій (0), оптимально тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) або трис(дібензиліденацетон)діпаладій (0). Реакцію переважно ведуть в атмосфері інертного газу, зокрема, азоту чи аргону. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом.

[0102]

Перетворення сполуки (1) на сполуку (9)

[Формула 12]



У формулі --- представляє простий або подвійний зв'язок; Ar_1 , Z_1 , R^1 , R^2 , p , q та r визначені вище; L_{10} представляє атом галогену, як от атом хлору чи атом броду, або сульфонатну групу, як от мезил або тозил; L_{11} представляє фосфітну групу, як от діетилфосфоніл; L_{12} та L_{13} кожний представляють гідроксильну групу, гідроксильну групу із захисною групою, аміногрупу або аміногрупу із захисною групою; а V_1 представляє ефірну групу, як от метилефір або етилефір, або групу карбонової кислоти.

[0105]

Згідно із зазначеним загальним способом 4 одержання сполук загальної формули (I) одержують сполуку (12) з альдегідної сполуки (1) та реагент Горнера-Емонса (11) згідно із стадією 6-1, піддають сполуку (12) реакції амідування згідно із стадією 6-2, утворюють лактамове кільце згідно із стадією 6-3 та піддають сполуку лактаму (15) другій реакції циклізації на стадії 6-4.

[0106]

Одержання сполуки загальної формули (I)

Сполуку загальної формули (I) можна одержати із сполуки лактаму (15) згідно із стадією 6-4. Стадія 6-4 складається з реакції зняття захисту спиртових або аміних груп у L_{12} та L_{13} сполуки (15) з наступною реакцією циклізації. Реакція зня-

Сполуку (9) можна одержати реакцією сполуки (1) як вихідного матеріалу з галогенованою фосфонистооцтовою кислотою за Горнером-Емонсом згідно із стадією 5-4 (див. Organic Letter, 2000, vol.2, p.1975).

[0103]

Перетворення сполуки (9) на сполуку (10)

Сполуку (10) можна одержати із сполуки (9) як вихідного матеріалу згідно із стадією 5-6. Стадія 5-6 та одержання застосованої аміної сполуки такі самі, як стадія 5-2.

[0104]

Загальний спосіб одержання 4

Загальний спосіб 4 одержання сполук загальної формули (1) за винаходом описується далі.

тя захисту описана у багатьох відомих документах (див. T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981). Реакція циклізації розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень, якщо умови реакції подібні. Її можна здійснити відомим чином. Переважний приклад цього способу полягає у i) утворенні циклічного етеру з діолу (див. Journal of Fluoro Chemistry, 1997, vol.2, p.119, або Scientia Pharmaceutica, 1996, vol.64, p.3); та ii) утворенні циклічного аміну з аміноспирту (див. Petrochemia, 1990, vol.30, p.56; WO 2003/076386; або Tetrahedron Letters, 1982, vol.23, p.229). Більш переважно, наприклад, сполуку загальної формули (I) можна одержати з високим виходом нагріванням сполуки після зняття захисту у розчиннику або без розчинника у присутності 0.1-10 еквівалентів органічної кислоти, як от *p*-толуолсульфонової або камфорульфової кислоти, або неорганічної кислоти, як от сірчана або соляна кислота, відносно сполуки після зняття захисту, або нагріванням сполуки після зняття захисту у присутності 0.1-1.0 еквівалента металоорганічної сполуки, як от тетракіс(трифенілфосфін)паладій або три(трифенілфосфін)рутений, відносно сполуки після зняття захисту. Застосований розчинник на цій стадії розрізняється у залежності від вихідного матеріалу.

та реагента й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - метиленхлорид, хлороформ, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан, диметилсульфоксид, толуол, тетрагідрофуран, диметилформамід, етанол, метанол, вода та суміш розчинників. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0107]

Одержання сполуки лактаму (15)

Сполуку лактаму (15) можна одержати з цинамідної сполуки (14) як вихідного матеріалу реакцією циклізації з виведенням L_{10} з цинамідної сполуки (14) згідно із стадією 6-3. Зокрема, цільову сполуку лактаму (15) можна одержати з високим виходом, обробляючи сполуку (14) 1.0-5.0 еквівалентами основи відносно сполуки (14). Реакцію переважно ведуть у присутності розчинника для прискорення та підвищення ефективності перемішування. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованої основи й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - полярні розчинники, як от 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметилсульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи: гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіклононен; металоорганічні сполуки, як от бутиллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі амонію лужних металів, як амід натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78 до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією.

[0108]

Одержання цинамідної сполуки (14)

Цинамідну сполуку (14) можна одержати із сполуки (12) та переважно 1.0-5.0 еквівалентів аміної сполуки (13) відносно сполуки (12), наприклад, реакцією амідування на стадії 6-2. Реакція амідування розрізняється у залежності від вихідно-

го матеріалу й не має обмежень, якщо умови реакції подібні. Її можна вести відомим способом, описаним у багатьох документах (див. Shin Jikken Kagaku Koza (Новий курс експериментальної хімії), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Синтез та реакції органічних сполук) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1136-1162). Переважно i) перетворюють сполуку (12) на галід та провадять реакцію галіду з аміною сполукою (13) в основних умовах (див. Shin Jikken Kagaku Koza (Новий курс експериментальної хімії), vol.14, Yuki Kagobutsu No Gosei To Hannou (Синтез та реакції органічних сполук) [II], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., February 1978, p.1142-1145); ii) провадять реакцію сполуки (12) з аміною сполукою (13) з застосуванням конденсації (див. "Yukikagaku Jikken No Tebiki (Введення до експерименту в органічній хімії) [4]", Kagaku-Dojin Publishing Company, Inc., September 1990, p.27-52).

[0109]

Переважаю реакцію перетворення сполуки (12) на галід здійснюють i) перемішуванням сполуки (12) у розчиннику у присутності 1.0-10.0 еквівалентів галогенуючого агента відносно сполуки (12). Галогенуючий агент розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень. Переважні приклади галогенуючого агента - тіонилхлорид, пентахлорид фосфору та оксалілхлорид. Застосований розчинник не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - метиленхлорид, хлороформ та толуол. Для інтенсифікації реакції можна додати 0.1-1.0 еквівалент органічної основи, як от піридин, диметилформамід тощо, відносно сполуки (12). Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0110]

Переважний приклад наступної реакції сполучення - перемішування у розчиннику кислого галіду та 1.0-5.0 еквівалентів змінної сполуки (13) відносно кислого галіду у присутності 1.0-100.0 еквівалентів основи відносно кислого галіду. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень. Переважні приклади основи - піридин, триетиламін, N,N-діізопропилетиламін, лутидин, хінолін та ізохінолін. Застосований розчинник не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - метиленхлорид, хлороформ, толуол, тетрагідрофуран та 1,4-діоксан. Основа може слугувати розчинником. Або ж можна використати двохшарову систему розділення у складі основи - лужного розчину, переважно розчину гідроксиду натрію або калію, та галогенованого розчинника, як от мети-

ленхлорид або 1,2-діхлоретан. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 100°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0111]

Переважний приклад способу ii) - перемішування у розчиннику сполуки (12) та 1.0-5.0 еквівалентів аміної сполуки (13) відносно сполуки (12) у присутності 1.0-5.0 еквівалентів конденсувального агента відносно сполуки (12). Застосований конденсувальний агент розрізняється у залежності від вихідного матеріалу й не має обмежень. Переважні приклади конденсувального агента - 3-діциклогексилкарбодіімід, 1-етил-3-(3'-диметиламінопропил)карбодіімід, бензотриазол-1-ілоксит-рис(диметиламін)фосфонійгексафторфосфат, діетилціанофосфонат та біс(2-оксо-3-оксазолідиніл) фосфінхлорид. Переважно додають 1.0-2.0 еквіваленти N-гідроксисукциніміду або N-гідроксибензотриазолу відносно сполуки (12) для підвищення ефективності реакції. Реакцію переважно ведуть у присутності розчинника для прискорення та підвищення ефективності перемішування. Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованої основи й не обмежується настільки, наскільки він не уповільнює реакцію і забезпечує певний ступінь розчинення вихідного матеріалу. Переважні приклади розчинника - галогеновані розчинники, як от метиленхлорид та 1,2-діхлоретан, та полярні розчинники, як от тетрагідрофуран та N,N-диметилформамід. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від точки кригоутворення до 130°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією та/або кристалізацією.

[0112]

Одержання аміної сполуки (13)

Амінна сполука (13) випускається промисловістю або може бути одержана у спосіб, відомий фахівцям. Якщо немає змоги купити амінну сполуку (13), її одержують перетворенням відповідної альдегідної групи на вінільну групу й далі на аміногідроксильоючу сполуку (див. Journal of the American Chemical Society, 2001, vol.123, p.1862).

[0113]

Одержання сполуки (12)

На стадії 6-1 синтезують цинаматну сполуку реакцією конденсації альдегідної сполуки (1) з реагентом Горнера-Емонса (11) з наступним зняттям захисту з ефірної групи й перетворенням на карбоксильну групу. Зокрема, реакцією Горнера-Емонса цинаматну сполуку можна одержати з альдегідної сполуки (1) як вихідного матеріалу у спосіб, відомий фахівцям (див. Jikken Kagaku Koza

(Курс експериментальної хімії), vol.19, Yuki Gosei (Органічний синтез) [I], edited by The Chemical Society of Japan, Maruzen Co., Ltd., June 1992, p.57-85). Переважно цільову цинаматну сполуку можна одержати реакцією альдегідної сполуки (1) з переважно 1.0-5.0 еквівалентами реагента Горнера-Емонса (11) відносно альдегідної сполуки (1), у присутності переважно 1.0-5.0 еквівалентів основи: відносно альдегідної сполуки (1). Застосований розчинник розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та застосованого реагента й не має обмежень. Переважні приклади розчинника - полярні розчинники, як от 1-метил-2-піролідон, N,N-диметилформамід та диметилсульфоксид; етерні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан та 1,2-діметоксиетан; неполярні розчинники, як от бензол, толуол та ксилол; спиртові розчинники, як от етанол та метанол; вода; та суміші розчинників. Застосована основа розрізняється у залежності від вихідного матеріалу та розчинника. Переважні приклади основи - гідроксиди лужних металів, як от гідроксид натрію та гідроксид літію; карбонати лужних металів, як от карбонат натрію; солі лужних металів спиртів, як от метоксид натрію та трет-бутоксид калію; органічні основи, як от триетиламін, піридин та діазабіциклононен; металоорганічні сполуки, як от бутиллітій та діізобутиламід літію; гідриди лужних металів, як от гідрид натрію; та солі амонію лужних металів, як амід натрію. Температура реакції має бути такою, щоб завершити реакцію без утворення небажаних бічних продуктів, і переважно становить від -78 до 150°C. Реакція переважно завершується за 1-24 години, а її хід можна контролювати відомим хроматографічним методом. Небажаний бічний продукт можна видалити способом, відомим фахівцям, як от звичайною хроматографією, екстракцією та/або кристалізацією. Спосіб зняття захисту, відомий фахівцям, може використовуватися у реакції гідролізу для одержання сполуки (12) з цинаматної сполуки як вихідного матеріалу (див. T.W. Green, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1981, p.154-186). Переважно, наприклад, сполуку (12) можна одержати з високим виходом реакцією цинаматної сполуки, переважно у спиртовому розчиннику, як от метанол чи етанол, у присутності переважно 1.0-50.0 еквівалентів гідроксиду лужного металу, як от гідроксид натрію або калію, відносно цинаматної сполуки, наприклад.

[0114]

Одержання сполуки (11)

Сполука (11) випускається промисловістю або може бути одержана у спосіб, відомий фахівцям. Якщо немає змоги купити змінну сполуку (11), її одержують алкілюванням готової триалкілфосфوناتої кислоти (див. Synthetic Communication, 1991, vol.22, p.2391., або реакцією Арбузова з використанням похідного алкілфосфініту α-галогеної кислоти (див. Cheiricls Review, 1981, vol.81, p.415), або реакцією Беккера з використанням фосфоніту металу (див. Journal of the American Chemical Society, 1945, vol.67, p.1180).

[0115]

Сполука загальної формули (i) or (II) або її фармакологічно прийнятна сіль за винаходом знижують вироблення Аβ42. Відповідно цей винахід може створити профілактичний або лікувальний засіб проти спричинених Аβ нейродегенеративних хвороб, як от хвороба Альцгеймера або синдром Дауна.

Сполуки за винаходом посідають відмінну активність *in vitro* та *in vivo*, розчинність, стабільність, фармакокінетику та низьку токсичність.

[0116]

Профілактичний або лікувальний засіб за винаходом можна одержувати звичайним шляхом. Переважні випускні форми - таблетки, порошки, гранули, дрібні гранули, таблетки з покриттям, сиропи, пастилки, інгальанти, супозиторії, розчини для ін'єкцій, мазі, очні розчини, очні мазі, краплі до носу, краплі до вух, припарки та лосьйони. Профілактичний або лікувальний засіб можна приготувати з використанням звичайних розбавників, в'язучих, мастил, фарбників та коректорів, а за потребою також стабілізаторів, емульгаторів, абсорбентів, поверхнево активних речовин, регуляторів рН, консервантів та антиоксидантів, шляхом звичайного змішування фармацевтичних компонентів. Прикладами таких компонентів можуть слугувати тваринні та рослинні олії, як от соєва олія, бичаче сало та синтетичний гліцерид; вуглеводні, як от рідкий парафін, жир з акулячої печінки та твердий парафін; ефірні олії, як от октилдодецилміристанат та ізопропилміристанат; вищі спирти, як от цетостеарилловий спирт та бегеновий спирт; силіконова смола; силіконова олія; ПАВ, як от поліоксидиетилефір жирної кислоти, гліцериновий ефір жирної кислоти, сорбітановий ефір жирної кислоти, поліоксидиетиленсорбітанефір жирної кислоти, поліоксидиетилен-гідрогенована касторова олія та блоксополімер поліоксидиетилен-поліоксипропілену; водорозчинні полімери, як от гідроксиполіцелюлоза, поліакрилова кислота, карбоксиполімерний полімер, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон та метилцелюлоза; нижчі спирти, як от етанол та ізопропанол; багатоатомні спирти, як от гліцерин, пропіленгліколь, діпропіленгліколь та сорбітол; сахари, як от глюкоза та сахароза; неорганічні порошки, як от кремневий ангідрид, магнійалюмосиликат та алюмосиликат; і очищена вода. Приклади наповнювачів - лактоза, кукурудзяний крохмаль, сахароза, глюкоза, манітол, сорбітол, кристалічна целюлоза та двооксид кремнію. Приклади в'язучих - полівініловий спирт, полівінілпиролідон, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гуміарабік, трагакант, желатин, шелак, гідроксипропилметилцелюлоза, гідроксипропилцелюлоза, полівінілпіролідон, блокполімер поліпропіленгліколь-поліоксидиетилену та меглюмін. Приклади дезінтегранта - крохмаль, агар, порошок желатину, кристалічна целюлоза, карбонат кальцію, бікарбонат натрію, цитрат кальцію, декстрин, пектин та кальційкарбоксиметилцелюлоза. Приклади мастила - стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, кремнезем та гідрогенована рослинна олія. Фарбник може бути будь-який, дозволений для фармацевтичних виробів. Приклади коректора - порошок какао, ментол, дезодо-

рант Emprasm, м'ятна олія, малайська камфора та порошок кориці.

[0117]

Наприклад, препарат орального введення одержують змішуванням діючої сполуки, або її солі, або гідрату з наповнювачем, а за потреби також в'язучим, дезінтегрантом, мастилом, фарбником та коректором з наступним формуванням суміші у порошок, дрібні гранули, гранули, таблетки, таблетки з покриттям або капсули відомим способом. Таблетки або гранули за потреби можуть мати покриття, наприклад, з цукру. Сироп або препарат для ін'єкцій роблять з регулятором рН, солюбілізатором та ізотонізуючим агентом, стабілізатором тощо, у звичайний спосіб. Препарат для зовнішнього нанесення можна виробити звичайним способом без обмежень. Основою може слугувати будь-який матеріал, застосований для фармацевтичних та квазіфармацевтичних виробів, косметики та подібного, наприклад, тваринні та рослинні олії, мінеральні олії, ефірні олії, воски, вищі спирти, жирні кислоти, силіконові олії, ПАВ, фосфоліпіди, спирти, багатоатомні спирти, водорозчинні полімери, глинясті мінерали та очищена вода. За потреби додають регулятор рН, антиоксидант, хелатуючий агент, консервант та фунгіцид, фарбник, запашник тощо. Також можна примілювати компоненти, що дають різні лікувальні ефекти, як от підсилювач кровотоку, бактерицид, протизапальний засіб, активатор клітин, вітамін, амінокислоту, зволожувач або кератолітичний агент. Дозування профілактичного або лікувального засобу за винаходом розрізняється у залежності від важкості симптомів, статі, віку, маси тіла, шляху введення, виду солі та особливостей захворювання. Звичайно сполуку формули (I) або її фармакологічно прийнятна сіль вводять дорослим орально у дозі від 30мг до 10г, переважно від 100мг до 5г, оптимально від 100мг до 1г на добу, а шляхом ін'єкції дорослим - від біля 30мг до 1г, переважно від 100мг до 500мг, оптимально від 100мг до 30мг на добу однією або кількома порціями.

[0118]

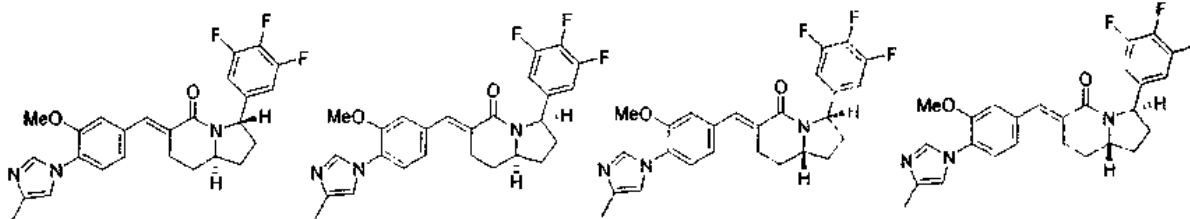
Далі винахід описується докладно з посиланням на приклади та випробувальні приклади. Втім, ці приклади наводяться суто для ілюстрації. Профілактичний або лікувальний засіб проти хвороб, спричинених Аβ, згідно з винаходом ніяким чином не обмежується жодним з наведених прикладів, а визначається лише формулою винаходу. Фахівцеві зрозуміло, що при здійсненні нього винаходу можливі численні модифікації не лише прикладів, а й пунктів формули, і такі модифікації не виходять за межі обсягу винаходу.

[0119]

У прикладах вживаються наступні скорочення:
ДМФ: N,N-диметилформамід
ТГФ: тетрагідрофуран
ЛАН: алюмогідрид літію
EDC: 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид
НОВТ: 1-гідроксibenзотриазол
ІРЕА: Діізопропілетиламін
ТЕА: Триетиламін
DPPA: діфенілфосфорилазид

CDI: N,N'-карбодіімідазол
 TBAF: тетрабутиламонійфторид
 PYBOP: Бензотриазол-1-ілокситрис(піролідин)фосфоній гексафторфосфат
 DBU: 1,8-діазабікло[5.4.0]ундец-7-ен
 DAST: діетиламісульфотрифторид
 DMSO: диметилсульфоксид
 DIBAL-H: діізобутилалюмогідрид
 Десса-Мартіна реагент: періодинан Десса-Мартіна
 DME: 1,2-діметоксиетан
 TBSCl: трет-бутилдиметилсилілхлорид
 DMAP: 4-диметиламініпіридин
 AIBN: 2,2'-азобіс(ізобутиронітрил)
 NMP: 1-метил-2-піролідинон
 LDA: діізопропиламід літію
 TBSOTf: трет-бутилдиметилсилілтрифторметансульфонат
 BOPCl: біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид
 Каталізатор Грабса другого покоління:
 Трициклогексилфосфін[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-4,5-дигідрімідазол-2-іліден][бензиліден]рутений (IV) діхлорид
 TMED: N,N,N',N'-тетраметилетилендіамін

[Формула 13]



[0121]

Синтез метил-3-метокси-4-нітробензоату

Метилйодид (463г) додають по краплинах до суміші 3-гідрокси-4-нітробензойної кислоти: (199г) з карбонатом калію (450г) у ДМФ (1л) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч, а потім метилйодид (220г) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при кімнатній температурі 6 годин. Реакційний розчин додають до крижаної води, осаджену тверду фазу відфільтровують. Одержану тверду фазу сушать при 50°C усю ніч, одержуючи 178г цільової сполуки. Характерні величини відповідають літературним даним (CAS #5081-37-8).

[0122]

Синтез метил-4-амін-3-метоксибензоату

10% паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 15г) додають до розчину метил-3-метокси-4-нітробензоату (150г) у метанолі (600мл) та ТГФ (300мл), і реакційний розчин перемішують під тиском водню 0.9МПа при 50°C-64°C 6.5 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім фільтрують крізь целіт. Одержаний фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 134г цільової сполуки. Характерні величини відповідають літературним даним (CAS #41608-64-4).

TMSI: йодтриметилсилан

mCPBA: m-хлорпербензойна кислота

Хроматографію виконують з носієм BW-300 фірми Fuji Silysia Chemical Ltd., якщо не зазначено інше.

LC-MS: Високоєфективна рідинна хроматографія для препаративного виділення цільової сполуки з використанням мас-спектрометрії. Розчинник для елюювання - водна система з лінійним градієнтом від 10% до 99% з вмістом 0.1% трифтороцтової кислоти та ацетонітрил з вмістом 0.1% трифтороцтової кислоти.

[0120]

Приклади 1, 2, 3 та 4

Синтез (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-ону, (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-ону, (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-ону та (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-ону

[0123]

Синтез

метил-4-формиламін-3-

метоксибензоату

Оцтовий ангідрид (268мл) додають по краплинах до мурашиної кислоти (401мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 40 хвилин. Розчин метил-4-амін-3-метоксибензоату (134г) у ТГФ (600мл) додають по краплинах до реакційного розчину при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують одну годину. 3.8л крижаної води додають до реакційного розчину, осаджену тверду фазу фільтрують і далі промивають водою (2л). Одержану тверду фазу сушать при 50°C усю ніч, одержуючи 111г цільової сполуки. Характерні величини відповідають літературним даним (CAS #700834-18-0).

[0124]

Синтез метил 4-[формил-(2-оксопропил)амін]-3-метоксибензоату

Хлорацетон (84.5мл) додають по краплинах до суміші метил-4-формиламіно-3-метоксибензоату (111г), карбонату цезію (346г) та йодиду калію (8.78г) у ДМФ (497мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують три години. Карбонат цезію (173г) та хлорацетон (42.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години. Крижану воду та етилацетат додають до реакційного роз-

чину, і органічну фазу відокремлюють. Етилацетат додають до водної фази, і органічну фазу відокремлюють. Органічні фази зливають і далі промивають водою та розсоллом. Одержані органічні фази сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад розбавляють толуолом, а розчин концентрують під зниженим тиском. Розчин трет-бутилметилетеру у гептані долають до одержаного осаду, а осаджену тверду фазу відфільтровують і далі промивають розчином 50% трет-бутилметилетеру у гептані. Одержану тверду фазу сушать на повітрі усю ніч, одержуючи 118г цільової сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 2.19(s, 3H), 3.91(s, 3H), 3.94(s, 3H), 4.49(s, 2H), 7.31 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.63(d, J=2.0Гц, 1H), 7.69 (dd, J=8.0, 2.0Гц, 1H), 8.33(s, 1H).

[0125]

Синтез метил-3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензоату

Розчин метил-4-[формил-(2-оксопропил)амін]-3-метоксибензоату (118г) та ацетату амонію (172г) в оцтовій кислоті (255мл) нагрівають і перемішують при 140°C одну годину. Після завершення реакції реакційний розчин нейтралізують водним розчином аміаку при охолодженні до криги. Етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім фільтрують крізь силікагель, а фільтрат концентрують під зниженим тиском. Трет-бутилметилетер та гептан додають до осаду, осаджену тверду фазу відфільтровують і далі промивають розчином 50% трет-бутилметилетер у гептані. Одержану тверду фазу сушать на повітрі усю ніч, одержуючи 68.4г цільової сполуки. Далі маточний розчин кристалізації концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 22.3г цільової сполуки. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.30(s, 3H), 3.94(s, 3H), 3.96(s, 3H), 6.98(brs, 1H), 7.32(d, J=8.4Гц, 1H), 7.71-7.73(m, 2H), 7.79(brs, 1H).

[0126]

Синтез 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду

Розчин піролідину (18мл) у ТГФ (45мл) додають по краплинах до розчину біс(2-метоксиетокси)алюмогідриду натрію (65% розчин у толуолі, 56мл) у ТГФ (60мл) при -5°C або нижче протягом 15 хвилин. Реакційний розчин пзремітують при кімнатній температурі одну година. Потім суспензію трет-бутоксида (2.10г) у ТГФ (15мл) додають по краплинах до реакційного розчину при кімнатній температурі й реакційний розчин перемішують 15 хвилин. Зазначений реакційний розчин додають по краплинах до розчину метил-3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензоату (20г) / ТГФ (50мл) при охолодженні до криги протягом 30 хвилин. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години, а потім 5N розчин гідроксиду натрію(150мл) додають по краплинах до реакційного розчину. Етилацетат додають до реакційного розчину і органічну фазу відокремлюють. Органічну фазу промивають насиченим

розчином хлориду амонію та розсоллом. Органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію та фільтрують крізь силікагель, а потім фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад розбавляють етилацетатом, а осаджену тверду фазу відфільтровують. Одержану тверду фазу сушать на повітрі усю ніч, одержуючи 7.10г цільової сполуки. Далі маточний розчин кристалізації концентрують під зниженим тиском, а осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат-2-пропанол), одержуючи 2.65г цільової сполуки.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.31(s, 3H), 3.97(s, 3H), 7.02(brs, 1H), 7.44(d, J=8.0Гц, 1H), 7.55(dd, 1.6Гц, 8.0Гц, 1H), 7.58(d, J=1, 6Гц, 1H), 7.84 (brs, 1H), 10.00(s, 1H).

[0127]

Синтез (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл) бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-он, (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-ону, (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-ону та (E)-(3R)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-ону

LDA (1.5M розчин у циклогексані, 0.14мл) додають до розчину 3-(3,4,5-трифторфеніл)-9-гексагідроіндолізін-5-ону (36мг), синтезованого за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886, у ТГФ (2мл) при -78°C, реакційний розчин перемішують при -78°C одну годину. Розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (36мг) у ТГФ (1мл) додають до реакційного розчину при -78°C. Реакційний розчин перемішують при -78°C одну годину, а потім змішаного розчину 2N водного розчину соляної кислоти та толуолу-ТГФ (2:1) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, а потім сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Метоксид натрію (5.2M розчин у метанолі, 0.04мл) додають до розчину одержаного осаду у ТГФ (3мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Етилацетат та розеол додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: етилацетат), одержуючи суміш ізомерів цільо-

вої сполуки. Суміш ізомерів відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 6 хвилин (3.8мг; >99% чистоти), цільову оптично активну сполуку з часом утримування 7 хвилин (2.0мг; >99% чистоти), цільову оптично активну сполуку з часом утримування 9 хвилин (2.1мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 11 хвилин (3.8мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 6 хвилин (Приклад 1) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.42-1.85(m, 3H), 2.21-2.36(m, 5H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.70(tt, J=14.4, 3.2Гц, 1H), 3.11(dt, J=16.0, 2.8Гц, 1H), 3.85(s, 3H), 3.88-3.99(m, 1H), 5.10(t, J=8.0Гц, 1H), 6.88(dd, J=8.0, 6.0Гц, 2H), 6.93(s, 1H), 7.01(brs, 1H), 7.04(brd, J=8.0Гц, 1H), 7.25(d, J=8.0Гц, 1H), 7.72(d, J=2.4Гц, 1H), 7.81(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 7 хвилин (Приклад 2) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.65-1.87(m, 3K), 2.0 6-2.14(m, 1H), 2.30-2.39(m, 5H), 2.69-2.80(m, 1H), 3.15(brt, J=16.8Гц, 1H), 3.76-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.10(d, J=8.8Гц, 1H), 6.79(dd, J=8.4, 6.4Гц, 2H), 6.95(s, 1H), 7.05(brs, 1H), 7.08(brd, J=8.0Гц, 1H), 7.2 6(d, J=8.0Гц, 1H), 7.74(brs, 1H), 7.85(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 9 хвилин (Приклад 3) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.65-1.87(m, 3H), 2.06-2.14(m, 1H), 2.30-2.39(m, 5H), 2.69-2.80(m, 1H), 3.15(brt, J=16.8Гц, 1H), 3.76-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.10(d, J=8.8Гц, 1H), 6.79(dd, J=8.4, 6.4Гц, 2H), 6.95(s, 1H), 7.05(brs, 1H), 7.08(brd, J=8.0Гц, 1H), 7.26(d, J=8.0Гц, 1H), 7.74(brs, 1H), 7.85(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 11 хвилин (Приклад 4) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.42-1.85(m, 3H), 2.21-2.36(m, 5H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.70(tt, J=14.4, 3.2Гц, 1H), 3.11(dt, J=16.0, 2.8Гц, 1H), 3.85(s, 3H), 3.88-3.99(m, 1H), 5.10(t, J=8.0Гц, 1H), 6.88 (dd, J=8.0, 6.0Гц, 2H), 6.93(s, 1H), 7.01(brs, 1H), 7.04(brd, J=8.0Гц, 1H), 7.25(d, J=3.0Гц, 1H), 7.72(d, J=2.4Гц, 1H), 7.81(s, 1H).

[0128]

(E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-ог синтезують окремо наступним способом.

[0129]

Синтез етил-(2R, 5S)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піролідін-2-карбоксилату

До розчину 1-трет-бутилефіру (R)-5-оксепіролідін-1, 2-дикарбонової кислоти додають по краплинах 2-етилефір (CAS No.128811-48-3; 4.1г) у ТГФ (100мл), 3,4,5-трифторфенілмагнійбромід (0.35M розчин у діетилетері; 55мл) при -40°C протягом 20 хвилин,

реакційний розчин перемішують при температурі -40°C п'ять годин. Насичений водний розчин хлориду амонію та етилацетат додають до розчину. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =1:1), одержуючи 4.8г етил-(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-оксо-5-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату. Розчин 4N соляної кислоти у етилацетаті (30мл) додають до розчину одержаного етил-(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-оксо-5-(3,4,5-трифторфеніл)пентаноату в етилацетаті (30мл) і розчин перемішують 16 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. 10% паладій-вуглець (100мг) додають до розчину осаду в етилацетаті (50мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при 1атм. шість годин. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, and фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.91г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z274 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.31(t, J=6.8Гц, 3H), 1.57-1.70(m, 1H), 2.04-2.22(m, 3H), 3.93(dd, J=8.0, 5.2Гц, 1H), 4.17-4.27(m, 3H) 7.13(dd, J=8.8, 6.4Гц, 2H).

[0130]

Синтез [(2R, 5S)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піролідін-2-іл]метанолу

LAN (483мг) додають до розчину етил-(2R, 5S)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піролідін-2-карбоксилату (2.91г) у ТГФ (50мл) при -15°C протягом однієї години. Реакційний розчин перемішують при -15°C 19 годин. Воду (0.5мл), 5N розчин гідроксиду натрію (0.5мл) та воду (1.5мл) послідовно додають до реакційного розчину, суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, . фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.4г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z232 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1.51-1.63(m, 1H), 1.66-1.7 7(m, 1H), 1.89-2.00(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 3.43(dd, J=10.0, 5.6Гц, 1H), 3.47-3.55(m, 1H), 3.64(dd, J=10.0, 3.6Гц, 1H). 4.23(t, J=8.0Гц, 1H), 7.02(t, J=8.0Гц, 2H).

[0131]

Синтез етил-(E)-3-[(2R, 5S)-1-(3-бутеноіл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату

Триетиламін (1.95мл) та BOPCl (2.85г) додають до розчину [(2R, 5S)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піролідін-2-іл]метанолу (2.17г) та вінілоцтової кислоти (0.67мл) у ТГФ (50мл), реакційний розчин перемішують о при кімнатній температурі 12 годин. Змішаний розчин 1N водного розчину соляної кислоти та толуолу-ТГФ (1:1)

додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають 1N розчином гідроксиду натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском.

Розчин DMSO (1.17г) у метиленхлориді (5мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (1.77г) у метиленхлориді (15мл) при -78°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 20 хвилин. Розчин осаду в діхлорметані (10мл) додають по краплинах до реакційного розчину при -78°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 70 хвилин. Триетиламін (6.5мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при -78°C одну годину. Змішаний розчин толуолу-ТГФ (1:1) та насиченого розчину хлориду амонію додають до реакційного розчину. Суміш повертають до кімнатної температури, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають 1N водним розчином соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском.

Триетилфосфоноцтову кислоту (3.7мл) додають до суспензії гідриду натрію (60% мінеральної олії, 746мг) у ТГФ (70мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі одну годину. Розчин осаду в ТГФ (30мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі одну годину. Етилацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =1:1), одержуючи 1.33г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z368[M⁺+H].

[0132]

Синтез (3S,8aR)-3-(3,4,5-трифторфеніл)-2, 3, 6, 8a-тетрагідро-1H-індолізін-5-ону

Розчин етил-(E)-3-[(2R, 5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату (1.33г) та каталізатора Грабса другого покоління (153мг) у метиленхлориді (60мл) нагрівають із зворотнім холодильником дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім триетиламін (0.5мл) додають до реакційного розчину, і суміш перемішують одну годину. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан: етилацетат = 1:1 -> етилацетат), одержуючи 680мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z268 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.74-1.86(m, 2H), 2.10-2.18(m, 1H), 2.29-2.42(m, 1H), 2.95-3.00(m, 2H), 4.22-4.32(m, 1H), 5.01(d, J=9.2Гц, 1H), 5.98-6.05(m, 1H), 6.07-6.32(m, 1H), 6.67-6.76(m, 2H).

[0133]

Синтез (3S,8aR)-3-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини(100мг) додають до розчину (3S,8aR)-3-(3,4,5-трифторфеніл)-2, 3, 6, 8a-тетрагідро-1H-індолізін-5-ону (680мг) у метанол (20мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при 1атм. при кімнатній температурі 2.5 години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 684мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z270 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (4. на млн.):

1.52-1.88(m, 4H), 2.00-2.10(m, 2H), 2.18-2.48(m, 4H), 3.54-3.64(m, 1H), 4.99(d, J=9.2, Гц, 1H), 6.74(dd, J=8.4, 6.4Гц, 2H).

[0134]

Синтез (E)-(3S)-(3,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-ону

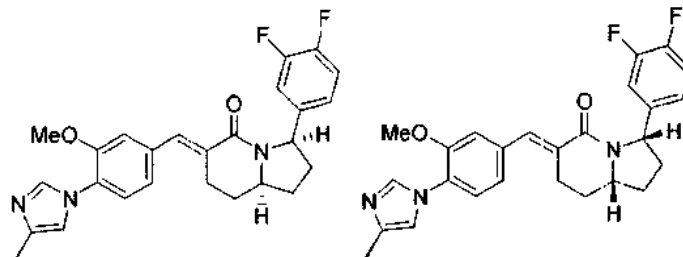
Йодтриметилсилан (0.54мл) додають по краплинах до розчину (3S,8aR)-3-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (684мг) та N, N, N', N'-тетраметилетилендіаміну (1.34мл) у метиленхлориді (15мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (967мг) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Насичений розчин тіосульфату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину. Суміш повертають до кімнатної температури, а потім органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Розчин осаду в триетилфосфіті (5мл) перемішують при 120°C одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. До розчину осаду у ТГФ (15мл) та етанолі (3мл) додають 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегід (549мг) та моногідрат гідроксиду літію (319мг), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15 годин. Етилацетат та розсіп додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент:гептан:етилацетат =1:1 -> етилацетат -> етилацетат:метанол =9:1), одержуючи 762мг цільової сполуки.

[0135]

Приклади 5 та 6

Синтез (E)-(3R)-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9R)-гексагідроіндолізін-5-ону та (E)-(3S)-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(9S)-гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 14]



LDA (1.5M розчин в циклогексані, 3.6мл) додають до розчину 3-(3,4-дифторфеніл)-9-гексагідроіндолізин-5-ону (900мг), синтезованого за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 2001, vol.66, p.886, у ТГФ (20мл) при -78°C, й реакційний розчин перемішують при -78°C одну годину. Розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (774мг) у ТГФ (5мл) додають до реакційного розчину при -78°C. Реакційний розчин перемішують при -78°C одну годину, а потім змішаний розчин 2N водного розчину соляної кислоти та толуолу-ТГФ (2:1) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, а потім сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.67г сирого альдольного адукту. Тіонилхлорид (0.52мл) додають до розчину, одержуючи сирій алодольний адукт (1.67г) у DME (30мл) при 0°C, й реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Змішаний розчин 2N водного розчину соляної кислоти та толуолу-ТГФ (2:1) додають до реакційного розчину при 0°C, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, а потім сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Метоксид натрію (5.2M розчин у метанолі, 1.1мл) додають до розчину одержаного осаду у ТГФ (30мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Етилацетат та розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колоновою хроматографією з силікагелем (носії:

Chromatorex NH; елюент: етилацетат), одержуючи 430мг рацемату цільової сполуки.

Рацемат (43мг) відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2cm×25cm; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з коротким часом утримування (9.6мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з тривалим часом утримування (7.3мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з коротким часом утримування (Приклад 5) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.70-1.86(m, 3H), 2.05-2.12(m, 1H), 2.29-2.38(m, 5H), 2.69-2.80(m, 1H), 3.16(dt, J=16.8, 2.0Гц, 1H), 3.76-3.84(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.16(d, J=9.2Гц, 1H), 6.89-6.99(m, 3H), 7.04(d, J=1.2Гц, 1H), 7.07(dd, J=8.0, 1.2Гц, 1H), 7.10(dd, J=10.0, 8.0Гц, 1H), 7.25(d, J=8.0Гц, 1H), 7.75(brs, 2H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з тривалим часом утримування (Приклад 6) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

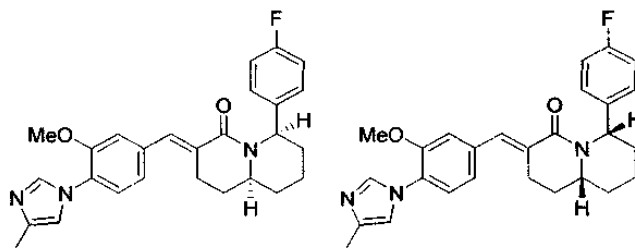
1.70-1.86(m, 3H), 2.05-2.12(m, 1H), 2.29-2.38(m, 5H), 2.69-2.80(m, 1H), 3.16(dt, J=16.8, 2.0Гц, 1H), 3.76-3.84(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.16(d, J=9.2Гц, 1H), 6.39-6.99(m, 3H), 7.04(d, J=1.2Гц, 1H), 7.07(dd, J=8.0, 1.2Гц, 1H), 7.10(dd, J=10.0, 8.0Гц, 1H), 7.25(d, J=8.0Гц, 1H), 7.75(brs, 2H).

[0136]

Приклади 7 та 8

Синтез (E)-(6R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

[Формула 15]



Синтез 1-(4-фторфеніл)гепта-5, 6-дієніл-1-аміну

2.65г цільової сполуки одержують з (4-фторбензил)-(4-фторбензиліден)аміну (3г) та 6-

йодгекса-1, 2-дієну (2.97г) за способом, описаним у Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.2 5-1.37(m, 1H), 1.39-1.50(m, 1H), 1.63-1.75(m, 2H), 1.95-2.04(m, 2H), 3.88 (t, J=6.8Гц, 1H), 4, 63 (dt, J=6.6, 2.8Гц, 2H), 5.04 (quintet, J=6.8Гц, 1H), 6.99 (t, J=8.8Гц, 2H), 7.26(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H).

[0137]

Синтез (2R*,6S*)-2-(4-фторфеніл)-6-вінілпіперидину

Оцтову кислоту (0.74мл) додають до розчину дімеру алілпаладійхлориду (472мг) та 1, 1'-біс(діфенілфосфін)фероцену (1.43г) у ТГФ (200мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. Розчин 1-(4-фторфеніл)гепта-5, 6-дієніл-1-аміну (2.65г) у ТГФ (50мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 70°C 1.5 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім діетилетер та 1N водний розчин соляної кислоти додають до реакційного розчину, і водну фазу відокремлюють. Одержану водну фазу промивають діетилетером, а потім 5N розчин гідроксиду натрію додають до водної фази, доводячи рН до 11 або менше. Хлороформ додають до водної фази, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.4г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z206 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.24-1.60(m, 3H), 1.67-1.77(m, 2H), 1.88-1.95(m, 1H), 3.24-3.30(m, 1H), 3.67(dd, J=11.2, 2.8Гц, 1H), 5.01(brd, J=10.4Гц, 1H), 5.17(brd, J=16.8Гц, 1H), 5.88(ddd, J=16.8, 10.4, 6.4Гц, 1H), 6.98(t, J=8.8Гц, 2H), 7.35(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H).

[0138]

Синтез 1-[(2R*,6S*)-2-(4-фторфеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону

Діетилціанофосфонат (2.1мл) додають до розчину (2R*,6S*)-2-(4-фторфеніл)-6-вінілпітеридину (934мг), внілоцтової кислоти (1.15мл) та триетиламіну (3.82мл) у ДМФ (10мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість годин. Етилацетат та 1N водний розчин соляної кислоти додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан -> гептан:етилацетат =1:1), одержуючи 744мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.58-1.65(m, 2H), 1.75-1.92(m, 3H), 2.40-2.47(m, 1H), 3.24(d, J=6.4Гц, 2H) 4.81(d, J=10.4Гц, 2H), 5.00(d, J=17.2Гц, 1H), 5.14(d, J=15.6Гц, 1H), 5.18(d, J=13.2Гц, 1H), 5.39-5.50(m, 1H), 5.58-5.78(m, 1H), 5.97-6.09(m, 1H), 6.96(t, J=8.8Гц, 2H), 7.26(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H).

[0139]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(4-фторфеніл)-3,6,7,8,9,9а-гексагідрокінолізин-4-ону

Розчин 1-[(2R*,6S*)-2-(4-фторфеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону (744мг) та трициклогексилфосфін [1, 3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-

4, 5-дигідроімідазол-2-іліден][бензиліден]рутений (IV)-діхлориду (116мг) у метиленхлориді (250мл) нагрівають із зворотнім холодильником дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан:етилацетат =4:1 -> етилацетат), одержуючи 550мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1.39-1.53(m, 1H), 1.60-1.75(m, 2H), 1.84-1.94(m, 1H), 1.97-2.06(m, 1H), 2.19-2.30(m, 1H), 2.92-3.10(m, 2H), 4.26-4.36(m, 1H), 5.29(t, J=3.6Гц, 1H), 5.67(brd, J=10.0Гц, 1H), 5.83-5.88(m, 1H), 6.96(t, J=7.2Гц, 2H), 7.16(dd, J=7.2, 5.6Гц, 2H).

[0140]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(4-фторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону

Оксид платини (10мг) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(4-фторфеніл)-3,6,7,8,9,9а-гексагідрокінолізин-4-ону (550мг) у метанолі (5мл), реакційний розчин перемішують у потоці водню при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 550мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1.30-1.42(m, 1H), 1.45-1.53(m, 3H), 1.67-1.86(m, 2H), 1.93-2.00(m, 2H), 2.01-2.08(m, 1H), 2.14-2.25(m, 1H), 2.42-2.58(m, 2H), 3.58-3.66(m, 1H), 5.37(t, J=3.2Гц, 1H), 6.96(t, J=8.8Гц, 2H), 7.14(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H).

[0141]

Синтез (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону

LDA (1.5M розчин у ТГФ, 0.6мл) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(4-фторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону (133мг) у ТГФ (7мл) при -78°C. Реакційний розчин перемішують при -78°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (116мг) у ТГФ (3мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при -78°C одну годину 20 хвилин, етилацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину. Суміш повертають до кімнатної температури, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 249мг сирого альдольного адукту. Тіонилхлорид (0.08мл) додають до розчину сирого альдольного адукту (249мг) у метиленхлориді (5мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин охолоджують до 0°C, хлороформ та 2N розчин гідроксиду натрію додають до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують 10 хвилин, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Метоксид натрію (5.2M розчин у метанолі, 0.16мл) додають до розчину осаду у ТГФ (5мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Етилацетат та розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану

органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: етилацетат -> етилацетат:метанол =5:1), одержуючи 127мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z446[M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на.млн.):

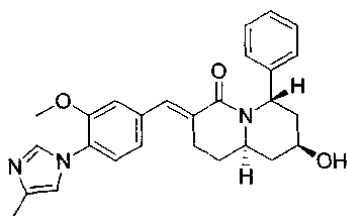
1.34-1.45(m, 1H), 1.49-1.78(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.66-2.77(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.76-3.84(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.52(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.00(t, J=8.8Гц, 2H), 7.03(d, J=1.6Гц, 1H), 7.05(dd, J=9.6, 1.6Гц, 1H), 7.21(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H), 7.2 5(d, J=9.6r4, 1H), 7.8 0(brd, J=2.4Гц, 1H), 7.83(brs, 1H).

[0142]

Синтез (E)-(6R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-метил-1H-імідазол-1-іл]бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону та (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-уієтокси-4-метил-1H-імідазол-1-іл]бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону, одержаний вище (127мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 13 хвилин (49мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 20 хвилин (41мг; >99% чистоти).

[Формула 16]



Синтез (6S*,9aR*)-8-гідрокси-6-фенілоктагідрокінолізин-4-ону

Розчин (4S*,9aR*)-4-фенілгексагідрокінолізик-2,6-діону - відомої сполуки, описаної у документі (CAS No.149526-09-0, 93.4мг) - у метанолі (5.0мл) охолоджують до 0°C. Борогідрид натрію (21.8мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 30 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи 95,2мг сирової спиртової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на.млн.):1.75-1.80(m, 3H), 1.80-2.00(m, 2H), 2.04-2.18(m, 2H), 2.45-2.76(m, 3H), 3.40-3.42(m, 1/4H), 3.89-3.98(m, 1H), 4.20-4.24(m, 3/4H), 6.05-6, 06(m, 3/4H), 6.26-6.28(m, 1/4H), 7.20-7.32(m, 3H), 7.32-7.37(m, 2H).

[0144]

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 13 хвилин (Приклад 7) такі.

ESI-MS; m/z446 [M⁺+H] ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на.млн.):

1.34-1.4 5(m, 1H), 1.49-1.7 8(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.17-2.28 (111, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.66-2.77(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.76-3.84(m, 1H), 3.86(s, 3H), 552(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.00(t, J=8.8Гц, 2H), 7.03 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.05(dd, J=9.6, 1.6Гц, 1H), 7.21(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H), 7.25(d, J=9.6Гц, 1H), 7.80(brd, J=2.4Гц, 1H), 7.83(brs, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 20 хвилин (Приклад 8) такі.

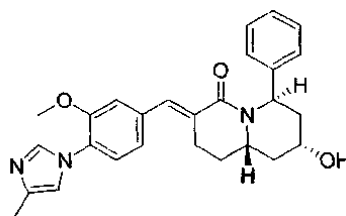
ESI-MS; m/z446 [M⁺+H].¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на.млн.):

1.34-1.45(m, 1H), 1.49-1.78(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.66-2.77 (en, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.76-3.84(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.52(brs, 1H), 6.94 (brs, 1H), 7.00 (t, J=8.8Гц, 2H), 7.03 (d, J=1.6Гц, 1H), 7.05(dd, J=9.6, 1.6Гц, 1H), 7.21(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H), 7.25(d, J=9.6Гц, 1H), 7.80(brd, J=2.4Гц, 1H), 7.83(brs, 1H).

[0143]

Приклади 9 та 10

Синтез (E)-(6S,8S,9aR)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону та (Z)-(6R,8R,9aS)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону



Синтез

(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-фенілоктагідрокінолізин-4-ону

Розчин(6S*,9aR*)-8-гідрокси-6-фенілоктагідрокінолізин-4-ону (96.4мг) у ДМФ (5.0мг) охолоджують до 0°C. Імідазол (80.3мг), TBSCl (88.9мг) та DMAP (4.8мг) послідовно додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан-етилацетат), одержуючи 77мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на.млн.):

0.00(s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.77 (s, 9H), 1.67-1.79(m, 1H), 1.81-1.88(m, 1H), 1.92-2.08(m, 2H),

2.12-2.22(m, 2H), 2.52-2.72(m, 4H), 4.03-4.15(m, 1H), 4.26-4.30(m, 1H), 6.10(dd, J=6.8, 2.4Гц, 1H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.32-7.41(m, 4H).

[0145]

Синтез (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-феніл-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

LDA (1.5M розчин у ТГФ, 185мкл) додають до розчину (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-фенілоктагідрхінолізин-4-ону (54мг) у ТГФ (2.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (30.0мг) у ТГФ (1.0мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C 1.5 години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 60.8мг спиртової сполуки. Розчин одержаної спиртової сполуки (60.8мг) у метиленхлориді (3.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (44.3мкл) та метансульфонілхлорид (12.3мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Триетиламін (162мкл) та метансульфонілхлорид (61.5мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують усю ніч до завершення реакції. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи мезильну сполуку. Метоксид натрію (11.5мг) додають до розчину одержаної мезильної сполуки у ТГФ (2.0мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість годин 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 36.0мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.06(s, 3H), 0.77(s, 9H), 1.72-1.84(m, 2H), 1.91-1.98(m, 1H), 2.14-2.28(m, 2H), 2.42(s, 3H), 2.53-2.57(m, 1H), 2.89-3.06(m, 2H), 3.97(s, 3H), 4.18-4.25(m, 1H), 4.2 3-4.32(m, 1H), 6.15(dd, J=7.2, 3.2Гц, 1H), 7.04(dd, J=1.2Гц, 1H), 7.11-7.14(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.35-7.39(m, 5H), 7.86(d, J=1.2Гц, 1H), 7.90(brs, 1H).

[0146]

Синтез (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-феніл-8-гидрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

TBAF (1.0M розчин у ТГФ, 194мкл) додають до розчину (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-

бутилдиметилсиланілокси)-6-феніл-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону (36.0мг) у ТГФ (мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 13.3мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.68-1.92(m, 3H), 2.08-2.16(m, 1H), 2.21-2.27(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.58-2.65(m, 1H), 2.80-2.87(m, 1H), 2.91-2.98(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.04-4.12(m, 1H), 4.24-4.28(m, 1H), 6.12(dd, J=6.8, 2.4Гц, 1H), 6.95(s, 1H), 7.02-7.05(m, 2H), 7.23-7.39(m, 6H), 7.77 (s, 1H), 7.82 (s, 1H)

[0147]

Синтез (E)-(6S,8S,9aR)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (3)-(6R,8R,9aS)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-феніл-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону, одержаний вище (12.0мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 5.1 хвилин (3.3мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 12.7 хвилин (4.1мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.1 хвилин (Приклад 9) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.68-1.92(m, 3H), 2.03-2.16(m, 1H), 2.21-2.27(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.58-2.65(m, 1H), 2.80-2.87(m, 1H), 2.91-2.98(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.04-4.12(m, 1H), 4.24-4.28(m, 1H), 6.12(dd, J=6.8, 2.4Гц, 1H), 6.95(s, 1H), 7.02-7.05(m, 2H), 7.23-7.39(m, 6H), 7.77(s, 1H), 7.82(s, 1H)

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 12.7 хвилин (Приклад 10) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.68-1.92(m, 3H), 2.03-2.16(m, 1H), 2.21-2.27(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.58-2.65(m, 1H), 2.80-2.87(m, 1H), 2.91-2.98(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.04-4.12(m, 1H), 4.24-4.28(m, 1H), 6.12(dd, J=6.8, 2.4Гц, 1H), 6.95(s, 1H), 7.02-7.05(m, 2H), 7.23-7.39(m, 6H), 7.77(s, 1H), 7.82(s, 1H)

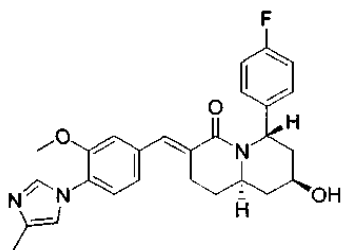
[0148]

Приклади 11 та 12

Синтез (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-

метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]

[Формула 17]



Синтез 1-(4-бромбутирил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону

6.66г цільової сполуки одержують з 4-метоксипіридину (2.0мл), 4-фторфенілмагнійбромиду (1.0М розчин у ТГФ, 20.7мл) та 4-бромбутирилхлориду (2.4мл) за способом, описаним у Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.20-2.32(m, 2H), 2.79-2.86(m, 3H), 3.10-3.16(m, 1H), 3.47-3.55(m, 2H), 5.47(brd, J=8.0Гц, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.13-7.21(m, 2H), 7.75(brs, 1H).

[0149]

Синтез (4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

1.05г цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону (2.0г), гібриду трибутилола (1.87мл) та AIBN (386мг) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.58-1.82(m, 2H), 1.85-2.01(m, 2H), 2.34-2.39(m, 1H), 2.45-2.56(m, 3H), 2.80(dd, J=15.0, 7.2Гц, 1H), 2.97-3.01(m, 1H), 3.49-3.56(m, 1H), 6.54(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.21-7.24(m, 2H).

[0150]

Синтез (6S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідроксиоктагідрохінолізин-4-ону

Розчин(4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону (790мг) у метанолі (20мл) охолоджують до 0°C. Борогідрид натрію (149мг) додають до реакційного розімчу, який далі перемішують дві години 15 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 760мг сирової спиртової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

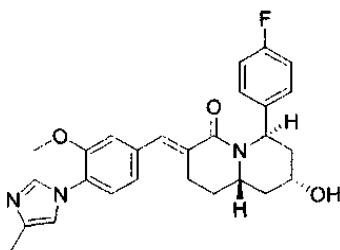
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.52-2.15(m, 7H), 2.44-2.69(m, 3H), 3.30-3.36(m, 1/3H), 3.86-3.94(m, 1H), 4.22(brs, 2/3H), 5.99-6.00(brd, J=6.4Гц, 2/3H), 6.22-6.23(brd, J=6.4Гц, 1/3H), 7.00-7.04(m, 4/3H), 7.15-7.18(m, 2/3H), 7.22-7.27(m, 2H).

[0151]

Синтез (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-

октагідрохінолізин-4-ону



бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (6S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-3-гідроксиоктагідрохінолізин-4-ону (203мг) у ДМФ (5.0мл) охолоджують до 0°C. Імідазол (262мг), TBSCl (291мг; та DMAP (9.42мг) послідовно додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан-етилацетатом), одержуючи 183мг (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та 31,8мг (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону.

Характеристики (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.05(s, 3H), 0.76(s, 9H), 1.65-1.75(m, 2H), 1.75-1.85(m, 1H), 1.85-2.08(m, 2H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.41-2.52(m, 1H), 2.52-2.70(m, 2H), 4.01-4.06(m, 1H), 4.26-4.27(m, 1H), 6.04(brd, J=6.4Гц, 1H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.27-7.31(m, 2H).

Характеристики (6S*,8R*,9aR*)-3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону наступні.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.04(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.88(s, 9H), 1.57-1.63(m, 1H), 1.70-1.82(m, 4H), 1.86-1.99(m, 2H), 2.43-2.60(m, 3H), 3.29-3.35(m, 1H), 3.80-3.88(m, 1H), 6.17-6.19(m, 1H), 7.01-7.06(m, 2H), 7.13-7.16(m, 2H).

[0152]

Синтез (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокск-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

LDA (1.5М розчин у ТГФ, 1.11мл) додають до розчину (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (298мг) у ТГФ (5.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокск-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл) бензальдегіду (179мг) у ТГФ (3мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C 40 хви-

лин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 443мг сирого альдольного адукту. Розчин сирого альдольного адукту (443мг) у метиленхлориді (7мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (416мкл) та метансульфонілхлорид (115мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 5.5 годин. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, а потім сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи сиру мезильну сполуку. Метоксид натрію (121мг) та метанол (1.0мл) додають до розчину сирі мезильної сполуки у ТГФ, і реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 330мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.05(s, 3H), 0.77(s, 9H), 1.75-1.96(m, 3H), 2.12(s, 3H), 2.12-2.24(m, 2H), 2.44-2.52(m, 1H), 2.84-3.02(m, 2H), 3.97(s, 3H), 4.11-4.20(m, 1H), 4.26-4.32(m, 1H), 6.03-6.12(m, 1H), 7.03-7.18(m, 7H), 7.22-7.40(m, 2H), 7.87(s, 1H).

[0153]

Синтез (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

ТВАФ (1.0М розчин у ТГФ, 1.15мл) додають до розчину (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-

бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону (330мг) у ТГФ (5.0мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи

232мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.75-1.96(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.52-2.56(m, 1H), 2.78-2.84(m, 1H), 2.83-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.01-4.08(m, 1H), 4-26-4.30(m, 1H), 6.04-6.10(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.00-7.06(m, 4H), 7.16-7.34(m, 3H), 7.82(s, 1H), 7.82-7.84(m, 1H).

[0154]

Синтез (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону, одержаний вище, (232мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 5.0 хвилин (89мг; >99%= чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 9.7 хвилин (89мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.0 хвилин (Приклад 11) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.75-1.96(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.52-2.56(m, 1H), 2.73-2.84(m, 1H), 2.88-2.96(m, 1H), 3.83(s, 3H), 4.01-4.08(m, 1H), 4.26-4.30(m, 1H), 6.04-6.10(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.00-7.06(m, 4H), 7.16-7.34(m, 3H), 7.82(s, 1H), 7.82-7.84(m, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 9.7 хвилин (Приклад 12) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

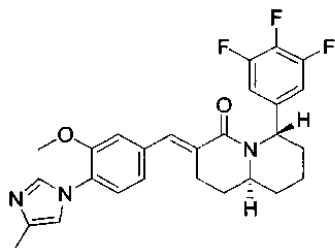
1.75-1.96(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.52-2.56(m, 1H), 2.78-2.84(m, 1H), 2.88-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.01-4.08(m, 1H), 4.26-4.30(m, 1H), 6.04-6.10(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.00-7.06(m, 4H), 7.16-7.34(m, 3H), 7.82(s, 1H), 7.82-7.84(m, 1H).

[0155]

Приклади 13 та 14

Синтез (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,9aE)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

[Формула 18]



Синтез 1-(4-бромбутирил)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-2,3-дигідро-1Н-піридин-4-ону 1.02г цільової сполуки одержують з 4-метоксипіридину (1.52мл), 3,4,5-трифторфенілмагнійбромиду (0.3М розчину ТГФ, 50мл), та 4-бромбутирилхлориду (1.74мл) за способом, описаним у Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552.

Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.2 4-2.31(m, 2H), 2.77-2.88(m, 3H), 3.06-3.18(m, 1H), 3.51-3.55(m, 2H), 5.43(brd, J=8.0Гц, 1H), 5.98(brs, 1H), 6.82-6.90(m, 2H), 7.72 (brs, 1H).

[0156]

Синтез (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

331мг цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-2,3-дигідро-1Н-піридин-4-ону (1.15г), гідриду трибутилолоса (973мкл) та (201мг) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.61-1.69(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 1.87-1.97(m, 1H), 1.9 9-2.07(m, 1H), 2.23-2.31(m, 1H), 2.39 (ddd, J=14.8, 3.2, 1.6Гц, 1H), 2.47-2.57(m, 2H, 2.81(ddd, J=15.2, 7.2, 0.8Гц, 1H), 2.92(ddd, J=15.2, 2.4, 1.6Гц, 1H), 3.52-3.59(m, 1H), 6.45(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.88-6.92(m, 2H).

[0157]

Синтез (6S*,9aR*)-8-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин(6S*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл) гексагідрохінолізин-2,6-діону (331мг, і у метанолі (10мл) охолоджують до 0°C. Борогідрид натрію (64.1мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують одну годину. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 340мг сирової спиртової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

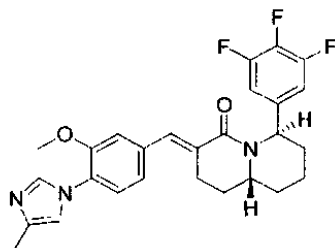
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.57-1.64(m, 1H), 1.70-2.00(m, 3H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.20-2.60(m, 5H), 3.23-3.35(m, 1/2H), 3.81-3.89(m, 1H), 4.23-4.2 6(m, 1/2H), 5.91(brd, J=6.4Гц, 1/2H), 6.15(bid, J=4.8r4, 1/2H), 6.80-6.94(m, 2H).

[0158]

Синтез (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (6S*,9aR*)-8-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (161мг) у метиленхлориді (5мл) охолоджують до 0°C. Три-



тиламін (450мкл) та метансульфонілхлорид (125мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 4.5 годин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 203мг сирової мезильної сполуки. Борогідрид натрію (204мг) додають до розчину одержаної сирової мезильної сполуки (203мг) у NMP (5.0мл), реакційний розчин нагрівають до 100°C та перемішують 2.5 години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Потім воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють, Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан-етилацетат), одержуючи 7 9мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.38-2.00(m, 6H), 2.10-2.22(m, 1H), 2.25-2.34(m, 1H), 2.42-2.62(m, 2H), 2.74-2.80(m, 1H), 3.19-3.30(m, 2H), 6.00-6.05(brs, 1H), 6.79-6.83(m, 2H).

[0159]

Синтез (E)-(6S*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

LDA (1.5М розчин у ТГФ, 372мкл) додають до розчину (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (79мг) у ТГФ (2.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензальдегіду (66.4мг) у ТГФ (1мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 83мг сирового альдольного адукту. Розчин сирового альдольного адукту (88мг) у метиленхлориді (3.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (147мкл) та метансульфонілхлорид (40.9мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 2.5 години. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 102мл) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають ро-

зсолом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 72мг суміші сирого альдольного адукту та цільової сполуки. 72мг одержаної суміші наново розчиняють у метилехлориді (3.0мл), а реакційний розчин охолоджують до 0°C. Триетиламін (147 мкл) та метансульфонілхлорид (61.3мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі чотири години 15 хвилин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 102мл) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години 15 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 54.0мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

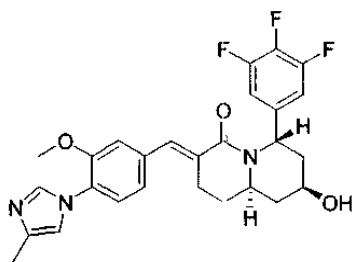
1.51-1.80(m, 5H), 1.88-2.06(m, 2H), 2.26-2.34(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.69-2.76(m, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 3.40-3.46(m, 1H), 3.88(s, 3H), 6.12-6.16(brs, 1H), 6.86-6.91(m, 2H), 6.96(brs, 1H), 7.03-7.05(m, 2H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78-7.84(brs, 1H), 7.83(s, 1H).

[0160]

Синтез (E)-(6S,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл) бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R, 9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,9aS*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-

[Формула 19]



Синтез 1-(4-бромбутирил)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону

1.02г цільової сполуки одержують з 4-метоксипіридину (1.52мл), 3,4,5-трифторфенілмагнійбромиду (0.3М розчину ГГФ, 50мл), та 4-бромбутирилхлориду (1.74мл) за способом, описаним у Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.24-2.31(m, 2H), 2.77-2.88(m, 3H), 3.06-3.18(m, 1H), 3.51-3.55(m, 2H), 5.48(brd, J=8.0Гц, 1H), 5.98(brs, 1H), 6.82-6.90(m, 2H), 7.72(brs, 1H).

[0162]

імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону, одержаний вище, (54мг) відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: гексан:етанол =50:50), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 6.6 хвилин (18.6мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 7.8 хвилин (21.0мг; >95% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 6.6 хвилин (Приклад 13) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.51-1.80(m, 5H), 1.88-2.06(m, 2H), 2.2 6-2.34(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.69-2.76(m, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 3.40-3.46(m, 1H), 3.88(s, 3H), 6.12-6.16(brs, 1H), 6.86-6.91(m, 2H), 6.96(brs, 1H), 7.03-7.05(m, 2H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78-7.84(brs, 1H), 7.83(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 7.8 хвилин (Приклад 14) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

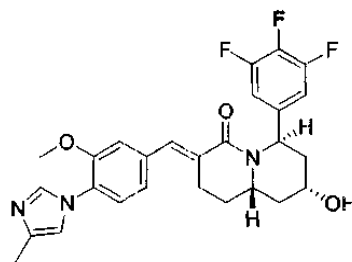
1.51-1.80(m, 5H), 1.88-2.06(m, 2H), 2.26-2.34(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.69-2.76(m, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 3.40-3.46(m, 1H), 3.83(s, 3H), 6.12-6.16(brs, 1H), 6.86-6.91(m, 2H), 6.96(brs, 1H), 7.03-7.05(m, 2H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78-7.84(brs, 1H), 7.8 3(s, 1H).

[0161]

Приклади 15 та 16

Синтез

(E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону



Синтез (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

331мг цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону (1.15г), гідриду трибутилолоза (973мкл) та AIBN (201мг) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199.

Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.61-1.69(m, 1H), 1.72-1.82(m, 14), 1.87-1.97(m, 1H), 1.99-2.07(m, 1H), 2.23-2.31(m, 1H), 2.39(ddd, J=14.8, 3.2, 1.6Гц, 1H), 2.47-2.57(m, 2H), 2.81(ddd, J=15.2, 7.2, 0.8Гц, 1H), 2.92(ddd, J=15.2, 2.4, 1.6Гц,

1H), 3.52-3.59(m, 1H), 6.45(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.88-6.92(m, 2H).

[0163]

Синтез (6S*,9aR*)-8-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (6S*,9aR*)-1-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону (331мг) у метанолі (10мл) охолоджують до 0°C. Борогідрид натрію (64.1мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують одну годину. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 340мг а сирогої спиртової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.57-1.64(m, 1H), 1.70-2.00(m, 3H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.20-2.60(m, 5H), 3.23-3.35(m, 1/2H), 3.81-3.89(m, 1H), 4.23-4.26(m, 1/2H), 5.91(brd, J=6.4Гц, 1/2H), 6.15(brd, J=4.8Гц, 1/2H), 6.80-6.94(m, 2H).

[0164]

Синтез (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (6S*,9aR*)-8-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (171мг) у ДМФ (5.0мл) охолоджують до 0°C. Імідазол (233мг), TBSC1 (258мг) та DMAP (6.98мг) послідовно додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 4.5 години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан-етилацетатом), одержуючи 103мг (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та 60.5мг (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону.

Характеристики (6S*,8S*,9aR*)-3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону наступні. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.75(s, 9H), 1.61-1.74(m, 2H), 1.74-1.80(m, 1H), 1.82-2.02(m, 2H), 2.07-2.14(m, 2H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.53(ddd, J=12.4, 8.8, 5.6Гц, 14), 2.60-2.67(m, 1H), 3.90-3.96(m, 1H), 4.23-4.26(m, 1H), 5.99(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.84-6.93(m, 2H)

Характеристики (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.84(s, 9H), 1.38-1.47(m, 1H), 1.53-1.60(m, 2H), 1.67-1.80(m, 2H), 1.82-1.99(m, 2H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.43-2.48(m, 1H), 2.48-2.56(m, 1H), 3.22-3.29(m, 1H), 3.63-3.76(m, 1H), 6.06(brs, 1H), 6.72-6.76(m, 2H).

[0165]

Синтез (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

LDA (1.5M розчин у ТГФ, 332мкл) додають до розчину (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (59.2мг) у ТГФ (2.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (59.2мг) у ТГФ (1мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 139мг сирого альдольного адуку. Розчин сирого альдольного адуку (139мг) у метиленхлориді (3.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (185мкл) та метансульфоніл хлорид (51.3мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години 10 хвилин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 128мг) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 61мг суміші сирого альдольного адуку та цільової сполуки. 61мг одержаної суміші наново розчиняють у метиленхлориді (3.0мл), реакційний розчин охолоджують до 0°C. Триетиламін (147мкл) та метансульфонілхлорид (51.3мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі чотири години 15 хвилин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 128мг) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години 15 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем, (елюент:гептан-етилацетатом -> етилацетатом-метанол), одержуючи 44.1мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.75(s, 9H), 1.68-1.43(m, 2H), 1.78-1.87(m, 1H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.38-2.41(m, 1H), 2.82-2.88(m, 1H), 2.93-3.00(m, 1H), 3.92(s, 3H), 4.02-4.07(m, 1H), 4.25-4.29(m, 1H), 6.05(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.95-7.00(m, 3H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.30-7.36(m, 1H), 7.80-7.88(m, 2H).

[0166]

Синтез (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-

1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

TBAF (1.0M розчин у ТГФ, 144мкл) додають до розчину (E)-(6S*,8SS 9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону (44.1мг) у ТГФ (1.0мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну оазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 25.4мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.67-1.84(m, 2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m, 5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s, 1H).

[0167]

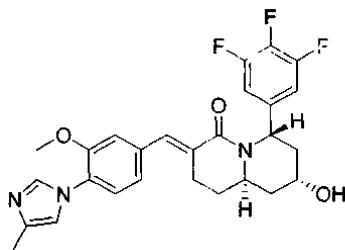
Синтез

(E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8R,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-

[Формула 20]



Синтез

1-(4-бромбутирил)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону

1.02г цільової сполуки одержують з 4-метоксіпіридину (1.52мл), 3,4,5-трифторфенілмагнійбромиду (0.3M розчин у ТГФ, 50мл), та 4-бромбутирилхлориду (1.74мл) за способом, списаним у Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.24-2.31(m, 2H), 2.77-2.88(m, 3H), 3.06-3.18(m, 1H), 3.51-3.55(m, 2H), 5.48(brd, J=8.0Гц, 1H), 5.98(brs, 1H), 6.82-6.90(m, 2H), 7.72(brs, 1H).

[0169]

Синтез

(6S*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

331мг цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону (1.15г), гідриду трибутилола

ону, одержаний вище, (25.4мг) відокремлюють на CHIRPLPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2смх25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 4.4 хвилин (13.3мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 5.2 хвилин (12.1мг; >37% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 4.4 хвилин [Приклад 15] такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.67-1.84(m, 2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.05(m, 5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.2 хвилин [Приклад 16] такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

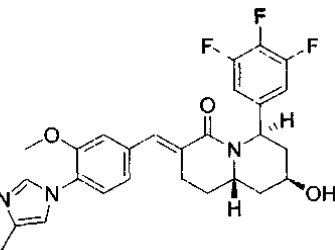
1.67-1.84(m, 2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m, 5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s, 1H).

[0168]

Приклади 17 та 18

Синтез

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону



(973мкл) та AIBN (201мг) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.61-1.69(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 1.87-1.97(m, 1H), 1.99-2.07(m, 1H), 2.23-2.31(m, 1H), 2.39(ddd, J=14.8, 3.2, 1.6Гц, 1H), 2.47-2.57(m, 2H), 2.81(ddd, J=15.2, 7.2, 0.8Гц, 1H), 2.92(ddd, J=15.2, 2.4, 1.6Гц, 1H), 3.52-3.59(m, 1H), 6.45(brd, J=7.2Гц, 1H), 5.88-6.92(m, 2H).

[0170]

Синтез

(6S*,9aR*)-S-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин

(6S*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

(331мг) у метанолі (10мл) охолоджують до 0°C. Борогідрид натрію (64.1мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують одну годину. Воду та етилацетат додають до реакційного роз-

чину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 340мг сирої спиртової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.57-1.64(m, 1H), 1.70-2.00(m, 3H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.20-2.60(m, 5H), 3.28-3.35(m, 1/2H), 3.81-3.39(m, 1H), 4.23-4.26(m, 1/2H), 5.91(brd, J=6.4Гц, 1/2H), 6.15(brd, J=4.8Гц, 1/2H), 6.80-6.94(m, 2H).

[0171]

Синтез

(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (6S*,9aR*)-8-гідрокси-6-[3,4,5-трифторфеніл]октагідрохінолізин-4-ону (171мг) у ДМФ (5.0мл) охолоджують до 0°C. Імідазол (233мг), TBSCl (258мг) та DMAP (6.98мг) послідовно додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 4.5 години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 103мг (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та 60.5мг (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону.

Характеристики (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.75(s, 9H), 1.61-1.74(m, 2H), 1.74-1.80(m, 1H), 1.82-2.02(m, 2H), 2.07-2.14(m, 2H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.53(ddd, J=12.4, 8.8, 5.6Гц, 1H), 2.60-2.67(m, 1H), 3.90-3.96(m, 1H), 4.23-4.26(m, 1H), 5.99(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.8 4-6.93(m, 2H).

Характеристики (6S*,8R*,9aR*)-3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.84(s, 9H), 1.38-1.47(m, 1H), 1.53-1.60(m, 2H), 1.67-1.80(m, 2H), 1.82-1.99(m, 2H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.40-2.48(m, 1H), 2.48-2.56(m, 1H), 3.22-3.29(m, 1H), 3.68-5.76(m, 1H), 6.06 (brs, 1H), 6.72-6.76(m, 2H).

[0172]

(E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метоксі-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он

LDA (1.5М розчин у ТГФ, 153мкл) додають до розчину (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (47.7мг) у ТГФ (2.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метоксі-4-(4-

метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (24.9мг) у ТГФ (1мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 27.2мг сирого альдольного адукту. Розчин сирого альдольного адукту (27.2мг) у метилхлориді (1.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (48.2мкл) та метансульфонілхлориду [13.4мкл] додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі п'ять годин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 50мг) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 1.5 години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем [елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол], одержуючи 21.0мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.06(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.54-1.64(m, 1H), 1.64-1.74(m, 1H), 1.80-1.92(m, 2H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.42-2.50(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-2.98(m, 1H), 3.41-3.48(m, 1H), 3.81-3.90(m, 1H), 3.88(s, 3H), 6.20-6.23(m, 1H), 6.82-6.90(m, 2H), 6.95(brs, 1H), 7.02-7.06(m, 2H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.81(brs, 1H), 7.84(s, 1H).

[0173]

Синтез

(E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метоксі-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-он

TBAF (1.0М розчин у ТГФ, 63.6мкл) додають до розчину (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метоксі-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону (21.0мг) у ТГФ (1.0мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептар-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 11.5мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.61(m, 1H), 1.63-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Гц, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

[0174]

Синтез

(E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метоксі-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-

ону та (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метоксі-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

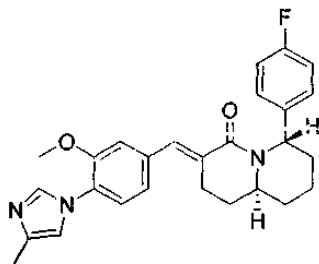
Рацемат (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метоксі-4-[4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону, одержаного вище, (11.5мг) відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 4.8 хвилин (4.9мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 6.0 хвилин (4.4мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 4.8 хвилин (Приклад 17) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.61(m, 1H), 1.63-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.95(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H),

[Формула 21]



Синтез 1-(4-бромбутирил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону

6.66г цільової сполуки одержують з 4-метоксипіридину (2.0мл), 4-фторфенілмагнійбромиду (1.0М розчин у ТГФ, 20.7мл) та 4-бромбутилхлориду (2.4мл) за способом, описаним у Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.20-2.32(m, 2H), 2.79-2.86(m, 3H), 3.10-3.16(m, 1H), 3.47-3.55(m, 2H), 5.47(brd, J=8.0Гц, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.13-7.21(m, 2H), 7.75(brs, 1H).

[0176]

Синтез (4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

1.05г цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону (2.0г), гідриду трибутилового (1.87мл) та AIBN (386мг) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.58-1.82(m, 2H), 1.85-2.01(m, 2H), 2.34-2.39(m, 1H), 2.45-2.56(m, 3H), 2.80(dd, J=15.6, 7.2Гц, 1H), 2.97-3.01(m, 1H), 3.49-3.56(m, 1H), 6.54(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.21-7.24(m, 2H).

[0177]

Синтез (6S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідроксиоктагідрохінолізин-4-ону

6.96(dd, J=1.2, 1.2Гц, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 6.0 хвилин (Приклад 18) такі.

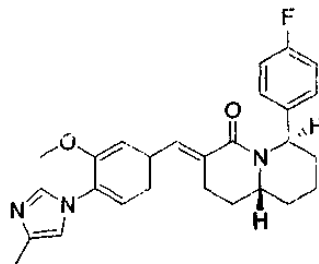
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.61(m, 1H), 1.63-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Гц, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

[0175]

Приклади 19 та 20

Синтез (E)-(6S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метоксі-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метоксі-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону



Розчин(4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону ;790мг) у метанолі (20мл) охолоджують до 0°C. Борогідрид натрію (149мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують дві години 15 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 760мг сирої спиртової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.52-2.15(m, 7H), 2.44-2.69(m, 3H), 3.30-3.35(m, 1/3H), 3.86-3.94(m, 1H), 4.22(brs, 2/3H), 5.99-6.00(brd, J=6.4Гц, 2/3H), 6.22-6.23(brd, J=6.4Гц, 1/3H), 7.00-7.04(m, 4/3H), 7.15-7.18(m, 2/3H), 7.22-7.27(m, 2H).

[0178]

Синтез (6S*,9aS*)-6-(4-фторфеніл) октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (6S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідроксиоктагідрохінолізин-4-ону (760мг) у метиле-нхлориді (10мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (2.42мл) та метансульфонілхлорид (671мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.12г сирої мезиль-

ної сполуки. Борогідрид натрію (547мг) додають до розчину одержаної сирової мезильної сполуки (1.12г) у NMP (10мл), реакційний розчин нагрівають до 100°C та перемішують дві години 20 хвилин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Потім воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 500мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

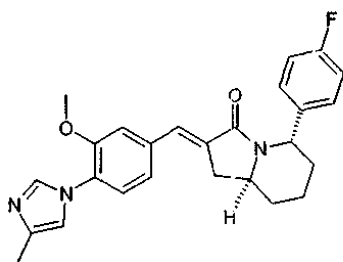
1.40-1.80(m, 6H), 1.80-2.00(m, 3H), 2.32-2.41(m, 1H), 2.41-2.60(m, 2H), 3.27-3.33(m, 1H), 6.08-6.10(m, 1H), 6.98-7.05(m, 2H), 7.15-7.18(m, 2H).

[0379]

Синтез (E)-(6S*,9aS*)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

LDA (1.5M розчин у ТГФ, 1.75мл) додають до розчину (6S*,9aS*)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (500мг) у ТГФ (10мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (437мг) у ТГФ (1мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 660мг сирового альдольного адукту. Розчин сирового по альдольного адукту (660мг) у метиленхлориді (5.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (1.19мл) та метансульфонілхлорид (330мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі три години 20 хвилин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 1.64г) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі, одну годину 50 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 445мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

[Формула 22]



¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.54-2.07(m, 7H), 2.31(s, 3H), 2.40-2.43(m, 1H), 2.66-2.76(m, 1H), 2.86-2.94(m, 1H), 3.42-3.50(m, 1H), 3.88(s, 3H), 6.19-6.20(m, 1H), 6.94(s, 1H), 7.00-7.08(m, 4H), 7.21-7.30(m, 3H), 7.75(s, 1H), 7.84(s, 1H).

[0180]

Синтез (E)-(6S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,9aS*)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону, одержаний вище, (445мг) відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: гексан:етанол =50:50) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 9.3 хвилин (139мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 11.2 хвилин (139мг; >97% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 9.3 хвилин (Приклад 19) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Гц, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 11.2 хвилин (Приклад 20) такі.

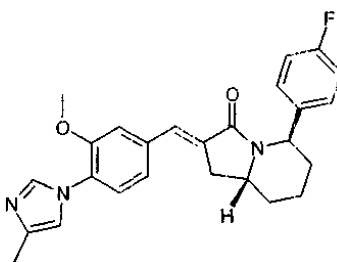
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Гц, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

[0181]

Приклади 21 та 22

Синтез (E)-(5S)-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-ону та (E)-(5R)-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-гексагідроіндолізін-3-ону



Синтез 1-(3-бромпропіоніл)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1Н-піридин-4-ону

До розчину 4-метоксипіридину (3.0г) у тетрагідрофурані (50мл) додають по краплинах при температурі від -40°C до -20°C протягом 10 хвилин 4-фторфенілмагнійбромід (1М розчин у тетрагідрофурані; 27.5мл). До цього розчину 3-бромпропіонілхлорид (2.77мл) додають по краплинах при температурі від -4°C до -20°C, й реакційний розчин перемішують при -20°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до 10% розчину соляної кислоти, суміш перемішують 20 хвилин, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем [гептан-етилацетат], одержуючи 2.9г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z327 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.86(d, J=16.4Гц, 2H), 3.00-3.30(m, 2H), 3.67(t, J=6.8Гц, 2H), 3.84(t, J=6.4Гц, 1H), 5.49(d, J=8.0Гц, 1H), 6.90-7.10(m, 3H), 7.10-7.30(m, 2H).

[0182]

Синтез 5-(4-фторфеніл) гексагідроіндолізін-3,7-діону

Розчин гідриду трибутилолова (3.88мл) та 2,2'-азобіс(ізобутиронітрилу) (0.56г) у бензолі (25мл) додають по краплинах до розчину 1-(3-бромпропіоніл)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1Н-піридин-4-ону, одержаного вище, (2.9г) у бензолі (60мл) при 90°C чотири години. Реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури і виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат) одержуючи 600мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z248 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.68-1.80(m, 1H), 2.24-2.40(m, 2H), 2.42-2.66(m, 3H), 2.78-2.86(m, 1H), 2.95(td, J=2.0, 14.8Гц, 1H), 3.70-3.80(m, 1H), 5.83(d, J=7.6Гц, 1H), 6.98-7.35(m, 2H), 7.22-7.30(m, 2H).

[0183]

Синтез 5-(4-фторфеніл)-7-гідроксигексагідроіндолізін-3-ону

Борогідрид натрію (230мг) додають до розчину 5-(4-фторфеніл) гексагідроіндолізін-3,7-діону, одержаного вище, (500мг) в етанолі [75мл] при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують одну годину. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 500мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z250 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.20-2.60(m, 9H), 3.60-3.90(m, 1H), 4.10-4.30(m, 1H), 5.35-5.55(m, 1H), 6.90-7.10(m, 2H), 7.10-7.35(m, 2H).

[0184]

Синтез 5-(4-фторфеніл)гексагідроіндолізін-3-ону

Метансульфонілхлорид (0.563мл) додають до розчину 5-(4-фторфеніл)-7-гідроксигексагідроіндолізін-3-ону, одержаного вище, (500мг), триетиламіну (2.43мл) у діхлорметані (90мл) при 0°C, і реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 800мг мезилатної сполуки. Мезилатну сполуку (800мг) розчиняють у 1-метил-2-піролідіноні (114мл), а борогідрид натрію (3.0г) додають туди. Реакційний розчин перемішують при 100°C 3.5 годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури і виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 270мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z234 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.20-1.32(m, 1H), 1.48(tq, J=3.2, 16.6Гц, 1H), 1.56-1.90(m, 4H), 2.20-2.34(m, 2H), 2.40-2.54(m, 2H), 3.52-3.64(m, 1H), 5.41(d, J=5.2Гц, 1H), 6.96-7.06(m, 2H), 7.12-7.22(m, 2H).

[0185]

Синтез діетил[5-(4-фторфеніл)-3-оксооктагідроіндолізін-2-іл]фосфонат

Йодтриметилсилан (0.228мл) додають до розчину 5-(4-фторфеніл)гексагідроіндолізін-3-ону, одержаного вище (170мг), та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.544мл) у діхлорметані (2.5мл) при 0°C, й реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (367мг) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 270мг йодної сполуки. Розчин одержаної йодної сполуки (270мг) у триетилфосфіті (5.56мл) перемішують при 130°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем [гептан-етилацетат], одержуючи 260мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z370 [M⁺+H].

[0186]

Синтез (E)-(5S)-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-ону та (E)-(5R)-(4-

фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-гексагідроіндолізін-3-ону

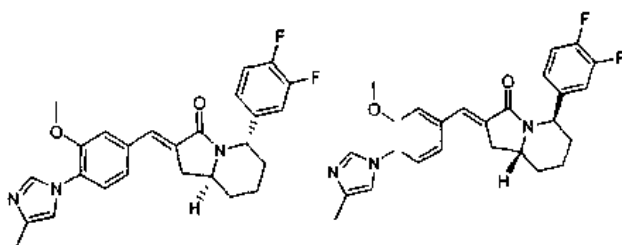
Гідроксид літію (26.7мг) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (80мг) та діетил[5-(4-фторфеніл)-3-оксооктагідроіндолізін-2-іл]фосфонату, одержаного вище (100мг), у тетрагідрофурані (1мл) та етанолі 4мл, й реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину бікарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем [гептан-етилацетат], одержуючи 20мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (20мг) відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: 50% етанол-гексан), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 27 хвилин (7.2мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 33 хвилини (7.2мг; >93% чистоти).

[0187]

Приклади 23, 24, 25 та 26

Синтез (E)-(5S)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-ону, (E)-(5R)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-

[Формула 23]



Синтез

5-(3,4-дифторфеніл)гексагідроіндолізін-3,7-діону

До розчину 4-метоксипіридину (2.7г) у тетрагідрофурані (50мл) додають по краплинах при температурі від -40°C до -20°C протягом 10 хвилин 3,4-дифторфенілмагнійбромід (0.5М розчин у тетрагідрофурані; 50мл). До цього розчину 3-бромпропіонілхлорид (2.49мл) додають по краплинах при температурі від -40°C до -20°C і реакційний розчин перемішують при -20°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до 10% розчину соляної кислоти й суміш перемішують 20 хвилин, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 3.4г 1-(3-бромпропіоніл)-2-(3,4-дифторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону. Розчин гідриду трибутилолова (5.75мл) та 2,2'-азобіс(ізобутиронітрилу) (0.657г) у бензолі (50мл)

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 27 хвилин (Приклад 21) такі.

ESI-MS; m/z432 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

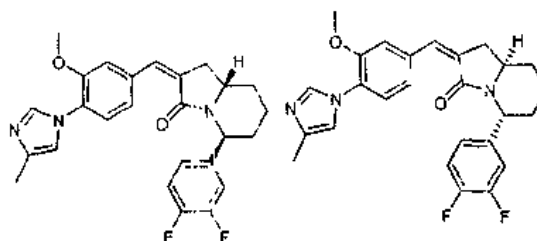
1.33(dq, J=3.6, 12.4Гц, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.70-2.00(m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.41(brd, J=12.8Гц, 1H), 2.80(td, J=3.2, 18Гц, 1H), 3.30(ddd, J=2.8, 8.0, 13Гц, 1H), 3.60-3.75 (m, 1H), 3.90(s, 3H), 5.63(d, J=5.6Гц, 1H), 6.95(s, 1H), 7.04(t, J=8.8Гц, 2H), 7.14(s, 1H), 7.17(d, J=8.0Гц, 1H), 7.20-7.32(m, 3H), 7.45(t, J=2.8Гц, 1H), 7.77(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 33 хвилини (Приклад 22) такі.

ESI-MS; m/z432 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.33(dq, J=3.6, 12.4Гц, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.70-2.00(m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.41(brd, J=12.8Гц, 1H), 2.80(td, J=3.2, 18Гц, 1H), 3.30(ddd, J=2.8, 8.0, 18Гц, 1H), 3.60-3.75(m, 1H), 3.90(s, 3H), 5.63(d, J=5.6Гц, 1H), 6.95(s, 1H), 7.04(t, J=8.8Гц, 2H), 7.14(s, 1H), 7.17(d, J=8.0Гц, 1H), 7.20-7.32(m, 3H), 7.45(t, J=2.8Гц, 1H), 7.77(s, 1H).

гексагідроіндолізін-3-ону, (Z)-(5S)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-ону та (Z)-(5R)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-гексагідроіндолізін-3-ону



додають по краплинах до розчину 1-(3-бромпропіоніл)-2-(3,4-дифторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону, одержаного вище (3.4г), в бензолі (50мл) при 90°C протягом чотирьох годин. Реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури і виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.4г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z266[M⁺+H].

[0188]

Синтез 5-(3,4-дифторфеніл)-7-гідроксигексагідроіндолізін-3-ону

Борогідрид натрію (644мг) додають до розчину 5-(3,4-дифторфеніл) гексагідроіндолізін-3,7-діону, одержаного вище (1.4г), в етанолі (20мл) при кім-

натній температурі, реакційний розчин перемішують одну годину. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.5г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z268 [M⁺+H].

[0189]

Синтез

5-(3,4-дифторфеніл)гексагідроіндолізін-3-ону

Метансульфоніл хлорид (1.58мл) додають до розчину 5-(3,4-дифторфеніл)-7-гідроксигексагідроіндолізін-3-ону, одержаного вище (1.4г), та триетиламіну (6.8мл) у діхлорметані (25.2мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.9г мезилатної сполуки. Одержану мезилатну сполуку (1.9г) розчиняють у 1-метил-2-піролідіноні (271мл), а борогідрид натрію (7.13г) додають туди. Реакційний розчин перемішують при 100°C 1.5 години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури і виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 500мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z252 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.20-1.32(m, 1H), 1.45(tq, J=3.2, 13.6Гц, 1H), 1.52-1.90(m, 4H), 2.2 0-2.32(m, 2H), 2.4 4-2.54[m, 2H), 3.52-3.62(m, 1H), 5.39(d, J=5.2Гц, 1H), 6.88-6.96(m, 1H), 6.96-7.06(m, 1H), 7.06-7.13(m, 1H).

[0190]

Синтез діетил [5-(3,4-дифторфеніл)-3-оксооктагідроіндолізін-2-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.227мл) додають до розчину 5-(3,4-дифторфеніл)гексагідроіндолізін-3-ону, одержаного вище (200мг), та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.601мл) у діхлорметані (5мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (404мг) додають до реакційно по розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до суміші криги з розчином тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 320мг йодної сполуки. Розчин йодної сполуки, одержаної вище (320мг), у триетилфосфіті (5мл) перемішують при 130°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 328мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z388 [M⁺+H].

[0191]

Синтез (Е)-(5S)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-ону, (Е)-(5R)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-гексагідроіндолізін-3-ону, (Z)-(5S)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aS)-гексагідроіндолізін-3-ону та (Z)-(5R)-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-(8aR)-гексагідроіндолізін-3-ону

Гідроксид літію (66.8мг) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (200мг) та діетил [5-(3,4-дифторфеніл)-3-оксооктагідроіндолізін-2-іл]фосфонату, одержаного вище (328мг), у тетрагідрофурані (1мл) та етанолі (4мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до суміші криги з розчином бікарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 60мг рацемату цільової сполуки Е-ізомеру та 20мг рацемату цільової сполуки Z-ізомеру. Одержаний рацемат Е-ізомеру (20мг) відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: 70% етанол-гексан), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 23 хвилини (6.3мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 30 хвилин (6.1мг; >99% чистоти). Одержаний рацемат Z-ізомеру (20мг) відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: 70% етанол-гексан), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримання 19 хвилин (3.0мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримання 25 хвилин (3.0мг; >99% чистоти). Характеристики сполук наступні.

Характеристики (Е) оптично активної сполуки з часом утримання 23 хвилини (Приклад 23) такі.

ESI-MS; m/z450 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.33(dq, J=3.6, 12.4Гц, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.70-2.05(m, 3H), 2.32(s, 3H), 2.36(brd, J=14.4Гц, 1H), 2.69(td, J=3.2, 17.6Гц, 1H), 3.25-3.38(m, 1H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.90(s, 3H), 5.61(d, J=5.2Гц, 1H), 6.96(s, 1H), 6.92-7.02(n, 1H), 7.02-7.20(m, 4H), 7.30(d, J=8.0Гц, 1H), 7.45(t, J=2.8Гц, 1H), 7.77(s, 1H).

Характеристики (Е) оптично активної сполуки з часом утримання 30 хвилин (Приклад 24) такі.

ESI-MS; m/z450 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.33(dq, J=3.6, 12.4Гц, 1H), 1.55-1.70(m, 1H), 1.70-2.05(m, 3H), 2.32(s, 3H), 2.36(brd, J=14.4Гц, 1H), 2.69(td, J=3.2, 17.6Гц, 1H), 3.25-3.38(m, 1H), 3.60-3.70(m, 1H), 3.90(s, 3H), 5.61(d, J=5.2Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92-7.02(m, 1H), 7.02-7.20(m, 4H),

7.30(d, J=8.0Гц, 1H), 7.45(t, J=2.8Гц, 1H), 7.77(s, 1H).

Характеристики (Z) оптично активної сполуки з часом утримування 19 хвилин (Приклад 25) такі.

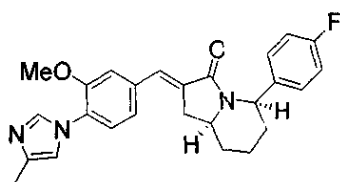
ESI-MS; m/z450 [M⁺+H] ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.34(dq, J=3.2, 12.8Гц, 1H), 1.52(tq, J=3.2, 12.8Гц, 1H), 1.60-1.96(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.26-2.36(m, 14), 2.56-2.66(m, 1H), 3.08-3.22(m, 1H), 3.58-3.68(m, 1H), 3.91(s, 3H), 5.50(d, J=5.6Гц, 1H), 6.76(t, J=2.4Гц, 1H), 6.90-7.30(m, 6H), 7.79(s, 1H), 8.25(s, 1H).

Характеристики (Z) оптично активної сполуки з часом утримування 25 хвилин (Приклад 26) такі.

ESI-MS; m/z450 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

[Формула 24]



Синтез 1-[(2R*,6S*)-2-(4-фторфеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]пропенону

Акрилхлорид (0.31мл) додають до розчину (2R*,6S*)-2-(4-фторфеніл)-6-вінілпіперидину (520мг) та діізопропіламіну (0.66мл) у метиленхлориді (10мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі п'ять годин. Хлороформ та 1N водний розчин соляної кислоти додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан -> гептан:етилацетат =1:1), одержуючи 201мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.59-1.70(m, 1H), 1.78-1.96(m, 4H), 2.40-2.47(m, 1H), 4.85(dt, J=10.4, 1.2Гц, 1H), 4.93-5.01(m, 1H), 5.03(d, J=17.2Гц, 1H), 5.50(ddd, J=17.2, 10.4, 7.6Гц, 1H), 5.67-5.72(m, 2H), 6.36(dd, J=17.2, 1.6Гц, 1H), 6.60(dd, J=17.2, 10.4Гц, 1H), 6.98(t, J=8.3Гц, 2H), 7.26(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H).

[0193]

(5R*,8aS*)-5-(4-фторфеніл)-6,7,8,8а-сетрагідро-5Н-індолізін-3-ону

Розчин 1-[(2R*,6S*)-2-(4-фторфеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]пропенону (201мг) та трициклогексилфосфін[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-4,5-дигідроімідазол-2-іліден][бензиліден]рутеній (IV) діхлориду (33мг) у метиленхлориді (100мл) нагрівають із зворотнім холодильником 17 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гетган:етіл/ацетат =4:1 -> етилацетат), одержуючи 105мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

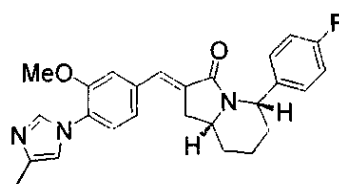
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.34(dq, J=3.2, 12.8Гц, 1H), 1.52(tq, J=3.2, 12.8Гц, 1H), 1.60-1.96(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.26-2.36(m, 1H), 2.56-2.66(m, 1H), 3.08-3.22(m, 1H), 3.58-3.68(m, 1H), 3.91 (s, 3H), 5.50(d, J=5.6Гц, 1H), 6.76(t, J=2.4Гц, 1H), 6.90-7.30(m, 6H), 7.79(s, 1H), 8.25(s, 1H).

[0192]

Приклади 27 та 28

Синтез (E)-(5R,8aS)-5-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-3-ону та (E)-(5S,8aR)-5-(4-фторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-3-ону



1.28-1.40(m, 1H), 1.60-1.81(m, 2H), 1.86-1.94(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.11-2.19(m, 1H), 4.05(brd, J=12.8Гц, 1H), 4.50(dd, J=9.2, 3.2Гц, 1H), 6.03(dd, J=6.0, 2.0Гц, 1H), 6.98-7.04(m, 3H), 7.25(dd, J=7.2, 5.6Гц, 2H).

Синтез (5R*,8aS*)-5-(4-фторфеніл)гексагідроіндохізін-3-ону

Оксид платини(10мг) додають до розчину (5R*,8aS*)-5-(4-фторфеніл)-6,7,8,8а-тетрагідро-5Н-індолізін-3-ону (105мг) у метанолі (5мл), реакційний розчин перемішують у потоці водню при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 87мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z234 [M⁺+H].

[0195]

Синтез (5S*,8aR*)-5-(4-фторфеніл)-2-йодгексагідроіндолізін-3-ону

Йодтриметилсилан (0.08мл) додають до розчину (5R*,8aS*)-5-(4-фторфеніл) гексагідроіндолізін-3-ону (87мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.2мл) у метиленхлориді (5мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 20 хвилин. Йод (142мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C 40 хвилин. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 120мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z360[M⁺+H].

[0196]

Синтез діетил [(5S*,8aR*)-5-(4-фторфеніл)-3-оксооктагідроіндолізін-2-іл]фосфонату

Суміш (5S*,8aR*)-5-(4-фторфеніл)-2-йодгексагідроіндолізін-3-ону (120мг) з триетилфо-

сфітом (2мл) перемішують при 120°C 14 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 123мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 370 [$M^+ + H$].

[0197]

Синтез (E)-(5R*,8aS*)-5-(4-фторфеніл)-2-(1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-3-ону

Гідроксид літію моногідрат (42мг) додають до змішаного розчину діетил [(5S*,8aR*)-5-(4-фторфеніл)-3-оксооктагідроіндолізін-2-іл]фосфонату (123мг) та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (72мг) у тетрагідрофурані (3мл) та етанолі (1мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Етилацетат та розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носіє: Chromatorex NH; елюент: гептан:етилацетат = 1:1 -> етилацетат), одержуючи 80мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

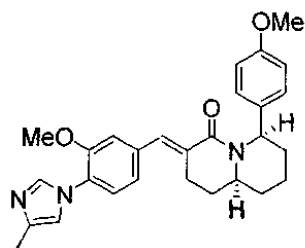
ESI-MS; m/z 432 [$M^+ + H$], 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.34-1.45(m, 1H), 1.42-1.54(m, 1H), 1.57-1.80(m, 2H), 1.91-2.15(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.63-2.71(m, 1H), 3.25(ddd, 16.8, 6.4, 1.6Гц, 1H), 3.56-3.64(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.36(dd, $J=10.0$, 3.2Гц, 1H), 6.92(brs, 1H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.08(brd, $J=9.2$, 1H), 7.20(brs, 1H), 7.24(d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.28(dd, $J=8.8$, 5.6Гц, 2H), 7.72(s, 1H).

[0198]

Синтез (E)-(5R,8aS)-5-(4-фторфеніл)-2-(1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-3-ону та (E)-(5S,8aR)-5-(4-фторфеніл)-2-(1-[3-метокси-4-(4-

[Формула 25]



Синтез 1-(4-метоксифеніл)гепта-5,6-дієніл-1-аміку 462мг цільової сполуки одержують з (4-метоксибензил)-(4-метоксибензиліден) аміну (600мг) та 6-йодгекса-1,2-дієну (500мг) за способом, описаним у Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 201 [$M^+ - NH_3$].

[0200]

Синтез (2R*,6S*)-2-(4-метоксифеніл)-6-вінілпіперидину

метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-3-ону

Рацемат (E)-(5R*,8aS*)-5-(4-фторфеніл)-2-(1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-3-ону, одержаного вище (80мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 23 хвилин (28мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 26 хвилин (26мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 23 хвилин (Приклад 27) такі.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.34-1.45(m, 1H), 1.42-1.54(m, 1H), 1.57-1.80(m, 2H), 1.91-2.15(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.63-2.71(m, 1H), 3.25(ddd, 16.8, 6.4, 1.6Гц, 1H), 3.56-3.64(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.36(dd, $J=10.0$, 3.2Гц, 1H), 6.92(brs, 1H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.08(brd, $J=9.2$, 1H), 7.20(brs, 1H), 7.24(d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.28(dd, $J=8.8$, 5.6Гц, 2H), 7.72(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 26 хвилин (Приклад 28) такі.

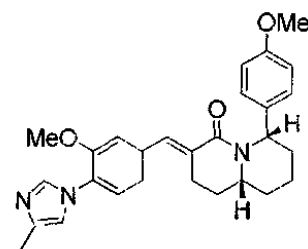
1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.34-1.45(m, 1H), 1.42-1.54(m, 1H), 1.57-1.80(m, 2H), 1.91-2.15(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.63-2.71(m, 1H), 3.25(ddd, 16.8, 6.4, 1.6Гц, 1H), 3.56-3.64(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.36(dd, $J=10.0$, 3.2Гц, 1H), 6.92(brs, 1H), 7.00-7.05(m, 3H), 7.08(brd, $J=9.2$, 1H), 7.20(brs, 1H), 7.24(d, $J=9.2$ Гц, 1H), 7.23(dd, $J=8.8$, 5.6Гц, 2H), 7.72(s, 1H).

[0199]

Приклади 29 та 30

Синтез (E)-(6R,9aS)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону



Оцтову кислоту (0.12мл) додають до розчину дімеру алілпаладійхлориду (78мг) та 1,1'-біс(діфенілфосфін)фероцену (236мг) у ТГФ (50мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. Розчин 1-(4-метоксифеніл)гепта-5,6-дієніл-1-аміну (462мг) у ТГФ (10мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 70°C 15 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім діетилетер та 1N водний розчин соляної кислоти додають до реакційного розчину, і водну фазу відокремлюють. Одержану водну фазу про-

мивають діетилетером, а потім 5N розчин гідроксиду натрію додають до водної фази, доводячи pH до 11 або менше. Хлороформ додають до водної фази, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 320мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 218 [M⁺+H].

[0201]

Синтез 1-[(2R*,6S*)-2-(4-метоксифеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону

Діетилціанофосфонат (0.67мл) додають до розчину (2R*,6S*)-2-(4-метоксифеніл)-6-вінілпіперидину (320мг), вінілоцтової кислоти (0.37мл) та триетиламіну (1.23мл) у ДМФ (5мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дев'ять годин. Етилацетат та 1N водний розчин соляної кислоти додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан -> гептан:етилацетат =1:1) одержуючи 100мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 286[M⁺+H].

[0202]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(4-метоксифеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

Розчин 1-[(2R*,6S*)-2-(4-метоксифеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону (100мг) та трициклогексилфосфін[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-4,5-дигідроімідазол-2-іліден][бензиліден]рутеній (IV) діхлориду (30мг) у метиленхлориді (50мл) нагрівають із зворотнім холодильником 1.5 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури а потім концентрують. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан:етилацетат =4:1 -> етилацетат), одержуючи 28мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.42-1.53(m, 1H), 1.60-1.77(m, 2H), 1.82-1.91(m, 1H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.92-3.10(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.25-4.35(m, 1H), 5.30(t, J=4.4Гц, 1H), 5.66(brd, J=10.0Гц, 1H), 5.82-5.88(m, 1H), 6.82(d, J=8.3Гц, 2H), 7.11(d, J=8.8Гц, 2H).

[0203]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Оксид платини (2мг) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(4-метоксифеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону (28мг) у метанолі (5мл), реакційний розчин перемішують у потоці водню при кімнатній температурі 13 годин. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 23мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.34-1.44(m, 1H), 1.47-1.86(m, 5H), 1.90-1.93(m, 2H), 2.04-2.21(m, 2H), 2.48-2.53(m, 2H), 3.57-3.66(m, 1H), 3.77(s, 3H), 5.38(t, J=3.2Гц, 1H), 6.82(d, J=8.3Гц, 2H), 7.10(d, J=8.8, 2H).

[0204]

Синтез (6R*,9aS*)-3-йод-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Йодтриметилсилан (0.02мл) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону (23мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.05мл) у метиленхлориді (3мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (34мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C одну годину. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 34мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 38 [M⁺+H].

[0205]

Синтез діетил [(6S*,9aR*)-6-(4-метоксифеніл)-4-оксооктагідрохінолізин-3-іл]фосфонату

Суміш (6R*,9aS*)-3-йод-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону (34мг) з триетилфосфітом (1мл) перемішують при 120°C п'ять годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 35мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 396[M⁺+H].

[0206]

Синтез (E)-(6R*,9aS*)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Гідроксид літію моногідрат (11мг) додають до змішаного розчину діетил [(6S*,9aR*)-6-(4-метоксифеніл)-4-оксооктагідрохінолізин-3-іл]фосфонату (35мг) та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл) бензальдегіду (19мг) у тетрагідрофурані (2мл) та етанолі (0.5мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Етилацетат та розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан:етилацетат =1:1 -> етилацетат), одержуючи 28мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.39-1.49(m, 1H), 1.52-1.76(m, 4H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.18-2.24(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.66-2.76(m, 1H), 3.09(brd, J=16.0Гц, 1H), 3.75-3.84(m, 4H), 3.83(s, 3H), 5.56(brt, J=3.2Гц, 1H), 6.85(d, J=8.8Гц, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03(brs, 1H), 7.04(brd, J=8.0Гц, 1H), 7.16(d, J=8.8Гц, 2H), 7.24(d, J=8.0Гц, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.81 (brd, J=2.4Гц, 1H).

[0207]

Синтез (E)-(6R,9aS)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)

бензиліден]-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону

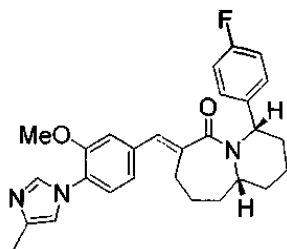
Рацемат (E)-(6R*,9aS*)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(4-метоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону, одержано-го вище (28мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 19 хвилин (9.8мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 32 хвилин (8.6мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 19 хвили (Приклад 29) такі.

ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.39-1.49(m, 1H), 1.52-1.76(m, 4H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.18-2.24(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.66-2.76(m, 1H), 3.09(brd, 16.0Гц, 1H), 3.75-3.84(m, 4H), 3.85(s, 3H), 5.56(brt, J=3.2Гц, 1H), 6.85 (d, J=8.8Гц, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03(brs, 1H), 7.04(brd, J=8.0Гц, 1H),

[Формула 26]



Синтез 1-[(2R*,6S*)-2-(4-фторфеніл)-6-вілілпіперидин-1-іл]-4-пентен-1-ону

До розчину (2R*,6S*)-2-(4-фтороеніл)-6-вілілпіперидину (460мг) та діізопропламін (0.59мл) у метилехлориді (10мл) додають 4-пентеноїлхлорид, (0.37мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 1.5 години. Хлороформ та 1N водний розчин соляної кислоти додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан -> гептан:етилацетат =1:1) одержуючи 307мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 288 [M⁺+H].

[0209]

Синтез (4R*,10aS*)-4-(4-фторфеніл)-1,3,4,7,8,10а-гексагідро-2H-піридо[1,2-а]азепин-6-ону

Розчмн 1-[(2R*,6S*)-2-(4-фторфеміл)-6-вілілпіперидин-1-іл]-4-пентен-1-ону (307мг) та трициклогексилфосфіл[1,3-біс (2,4,6-триметилфеніл)-4,5-дигідроімідазол-2-іліден][бензиліден]рутеній (IV) діхлориду (64мг) у метилехлориді (150мл) нагрівають із зворотнім холодильником 25 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують. Осад

7.16(d, J=8.8Гц, 2H), 7.24(d, J=8.0Гц, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(brd, J=2.4Гц, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 32 хвилин (Приклад 30) такі.

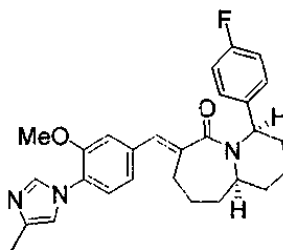
ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H] ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.39-1.49(m, 1H), 1.52-1.76(m, 4H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.18-2.24(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.66-2.76(m, 1H), 3.09(brd, 16.0Гц, 1H), 3.75-3.84(m, 4H), 3.85(s, 3H), 5.56(brt, J=3.2Гц, 1H), 6.85(d, J=8.8Гц, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03 (brs, 1H), 7.04 (brd, J=8.0Гц, 1H), 7.16(d, J=8.8Гц, 2H), 7.24 (d, J=8.0Гц, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81 (brd, J=2.4Гц, 1H)

[0208]

Приклади 31 та 32

Синтез (E)-(4S,10aS)-4-(4-фторфеніл)-7-[1-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону та (E)-(4R,10aR)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону



очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан: етилацетат =4:1 -> етилацетат), одержуючи 146мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 260 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. да млн.):

1.46-1.78(m, 4H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.45-2.47(m, 3H), 3.26(td, J=12.8, 5.2Гц, 1H), 4.68-4.76(m, 1H), 5.39-5.45(m, 1H), 5.71-5.80(m, 2H), 6.95 (t, J=3.8Гц, 2H), 7.25(dd, J=8.8, 5.2Гц, 2H).

[0210]

Синтез (4R*,10aR*)-4-(4-фторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону

Оксид платини (10мг) додають до розчину (4R*,10aS*)-4-(4-фторфеніл)-1,3,4,7,8,10а-гексагідро-2H-піридо[1,2-а]азепин-6-ону (146мг) у метанолі (5мл), реакційний розчин перемішують у потоці водню при кімнатній температурі 25 годин. Реакційний розчин was фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 140мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 262 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1.20-1.32(m, 1H), 1.40-1.74(m, 6H), 1.80-1.97(m, 3H), 1.98-2.08(m, 1H), 2.30-2.41(m, 1H), 2.59-2.75(m, 2H), 3.68(td, J=10.0, 5.6Гц, 1H), 5.87(d, J=6.0Гц, 1H), 6.97(t, J=8.8Гц, 2H), 7.32(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H).

[0211]

Синтез (4R*,10aS*)-4-(4-фторфеніл)-7-йодоктагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону

Йодтриметилсилан (0.11мл) додають до розчину (4R*,10aR*)-4-(4-фторфеніл)октагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону (140мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.28мл) у метиленхлориді. 15мл при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (204мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C одну годину. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 208мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H].

[0212]

Синтез діетил [(4R*,10aS*)-4-(4-фторфеніл)-6-оксодекагідропіридо[1,2-а]азепин-7-іл]фосфонату Суміш (4R*,10aS*)-4-(4-фторфеніл)-7-йодоктагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону (203мг) з триетилфосфітом (2мл) перемішують при 120°C 1.5 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 213мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 398 [M⁺+H].

[0213]

Синтез (E)-(4S*,10aS*)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону

Гідроксид літію моногідрат (68мг) додають до змішаного розчину діетил [(4R*,10aS*)-4-(4-фторфеніл)-6-оксодекагідропіридо[1,2-а]азепин-7-іл]фосфонату (213мг) та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (116мг) у тетрагідрофурані (6мл) та етанолі (1.5мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 25 годин. Етилацетат та розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex MH; елюент: гептан:етилацетат =1:1 -> етилацетат), одержуючи 125мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 460 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.37-1.46(m, 1H), 1.49-1.75(m, 4H), 1.84-1.98(m, 2H), 1.99-2.10(m, 1H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.59-2.65(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.88-3.97(m, 1H), 5.84(dd, J=7.2, 2.4Гц, 1H), 6.93 (brs, 1H), 6.99(t, J=8.8Гц, 2H), 7.02(brs, 1H), 7.04(d, J=1.6Гц, 1H), 7.08(dd, J=8.4, 1.6Гц, 1H), 7.23(d, J=8.4Гц, 1H), 7.49(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H), 7.81(brs, 1H).

[0214]

Синтез (E)-(4S,10aS)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону та (E)-(4R,10aR)-4-(4-фторфеніл)-7-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону

Рацемат (E)-(4S*,10aS*)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропіридо[1,2-а]азепин-6-ону, одержаного вище (60мг), відокремлюють на CHIRALCEL™ OD-H фірми (2см×25см; рухома фаза: гексан:етанол =8:2) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 12 хвилин (7.9мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 15 хвилин (7.7мг; >94% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 12 хвилин (Приклад 31) такі.

ESI-MS; m/z 460 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.37-1.46(m, 1H), 1.49-1.75(m, 4H), 1.84-1.98(m, 2H), 1.99-2.10(m, 1H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.59-2.65(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.88-3.97(m, 1H), 5.84(dd, J=7.2, 2.4Гц, 1H), 6.93(brs, 1H), 6.99(t, J=8.8Гц, 2H), 7.02(brs, 1H), 7.04(d, J=1.6Гц, 1H), 7.08(dd, J=8.4, 1.6Гц, 1H), 7.23(d, J=8.4Гц, 1H), 7.49(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H), 7.81(brs, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 15 хвилин (Приклад 32) такі.

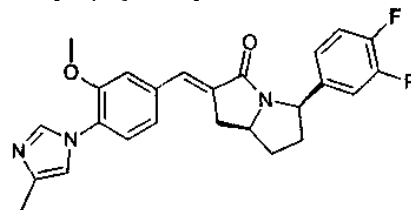
ESI-MS; m/z 460[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.37-1.46(m, 1H), 1.49-1.75(m, 4H), 1.84-1.93(m, 2H), 1.99-2.10(m, 1H), 2.24-2.31(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.59-2.65(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.88-3.97(m, 1H), 5.84(dd, J=7.2, 2.4Гц, 1H), 6.93(brs, 1H), 6.99(t, J=8.8Гц, 2H), 7.02(brs, 1H), 7.04(d, J=1.6Гц, 1H), 7.08 (dd, J=8.4, 1.6Гц, 1H), 7.23 (d, J=8.4Гц, 1H), 7.49(dd, J=8.8, 5.6Гц, 2H), 7.81(brs, 1H).

[0215]

Приклад 33

Синтез (E)-(5R, 7aS)-5-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіролідін-3-ону [Формула 27]



Синтез метил (S)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(3,4-дифторфеніл)-5-оксопентаноату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-метилефіру (S)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (5.5г) у тетрагідрофурані (100мл) додають по краплинах 3,4-дифторфенілмагнійбромід (0.5M розчин у тетрагідрофурані; 50мл) при -40°C протягом 10 хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі від -40°C до 0°C дві години. Воду додають до розчину малими порціями, після чого розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 3.0г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 380 [M⁺+Na] ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.41(s, 9H), 1.75-2.12(m, 1H), 2.20-2.50(m, 1H), 2.92-3.16(m, 2H), 3.76(s, 3H), 4.33(s, 1H), 5.16(s, 1H), 6.90-7.85(m, 3H).

[0216]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-метилефіру (2S,5R)-5-(3,4-дифторфеніл)піролідін-1, 2-дикарбонової кислоти

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (92.3мл) додають по краплинах до розчину метил (S)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(3,4-дифторфеніл)-5-оксопентаноату (8.0г) в етилацетаті (90мл) при кімнатній температурі, й розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 5.4г жовтої олії. Сирий продукт розчиняють у етилацетаті (100мл). Насичений розчин бікарбонату натрію (100мл) додають по краплинах, і реакційний розчин перевишують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи 4.8г рожевої олії. Одержану рожеву олію (1г) розчиняють у етилацетаті (30мл). Паладій-вуглець з вмістом 50% води, 130мг) додають до розчину, й реакційний розчин перемішують в атмосфері водню чотири години. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.0г жовтої олії. Одержану жовту олію розчиняють у ДМФ (20мл). Триетиламін (1.87мл) та ді-трет-бутилдикарбонат (1.96г) додають до розчину, і реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три доби. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.83г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 364 [M⁺+Na]. ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ (ч. на млн.):

1.18 and 1.40(s, 9H), 1.80-1.90(m, 1H), 1.93-2.10(m, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.30-2.45(m, 1H), 3.80(s, 3H), 4.20-4.50(m, 1H), 4.73-4.95(m, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 7.28-7.40(m, 1H), 7.52-7.70(m, 1H).

[0217]

Синтез трет-бутил(E)-(2R,5S)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(2-метоксикарбонілвініл)піролідін-1-карбоксилату

Борогідрид літію (212мг) додають до розчину 1-трет-бутилефір-2-метил ефіру (2S,5R)-5-(3,4-дифторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти (0.83г) у тетрагідрофурані (10мл) при 0°C, і реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.0г спирто-

вої сполуки. DMSO (0.34мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (0.41мл) у діхлорметані (15мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин зазначеної спиртової сполуки (1.0г) у діхлорметані (10мл) додають по краплинах при -60°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (3.11мл) додають по краплинах до розчину й реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.0г альдегідної сполуки. Гідрід натрію (60% олія, 0.272г) додають до розчину триметилфосфонацетату (1.86г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Цей розчин додають до розчину альдегіду (1.0г) у ДМФ (10мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.95г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 390[M⁺+Na]. ¹H-ЯМР(CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.10-1.60(m, 9H), 1.80-1.92(m, 2H), 2.06-2.20(m, 1H), 2.24-2.36(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.40-5.00(m, 2H), 6.33(d, J=14.8Гц, 1H), 6.90-7.20(m, 4H).

[0218]

Синтез трет-бутил(2R,5S)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(2-метоксикарбонілметил)піролідін-1-карбоксилату

Паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 124мг) додають до розчину трет-бутил (E)-(2R,5S)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(2-метоксикарбонілвініл) піролідін-1-карбоксилату (0.95г) в етилацетаті (30мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі шість годин. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.90г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні:

ESI-MS; m/z 392 [M⁺+Na]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.10-1.50(m, 9H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.70-1.90(m, 2H), 1.94-2.06(m, 1H), 2.16-2.32(m, 2H), 2.36-2.50(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.98(s, 1H), 4.10-4.90(m, 1H), 6.90-7.25(m, 3H).

[0219]

Синтез (5R,7aS)-5-(3,4-дифторфеніл)гексагідропіролідін-3-ону

Трет-бутил (2R,5S)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-2-метоксикарбонілметил)піролідін-1-карбоксилат (0.95г) розчиняють у етилацетаті (10мл). Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (10мл) додають туди, реакційний розчин перемішують при 50°C три години. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.2г жовтої олії. Одержану жовту олію розчиняють у етанолі

(10мл). 5N розчин гідроксиду натрію (10мл) додають туди, реакційний розчин перемішують при 50°C дві години. Реакційний розчин охолоджують до 0°C та нейтралізують 5N соляною кислотою. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад суспендують у діхлорметані (40мл). Тіонилхлорид (2.55мл) додають туди, реакційний розчин перемішують при 50°C одну годину. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад суспендують у діхлорметані (10мл), після чого 5N розчин гідроксиду натрію (10мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин, а потім виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем [гептан-етилацетат], одержуючи 620мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 238 $[M^+ + H]$, 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.55-1.70(m, 1H), 1.85-2.05(m, 3H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.50-2.70(m, 2H), 2.70-2.85(m, 1H), 4.03-4.17(m, 1H), 4.61(d, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.89-7.02(m, 2H), 7.07-7.15(m, 1H).

[0220]

Синтез діетил[(5R,7aS)-5-(3,4-дифторденіл)-3-оксогексагідропіролідін-2-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.17мл) додають до розчину (5R,7aS)-5-(3,4-дифторфеніл)гексагідропіролідін-3-ону (210мг) та N,N,N',N'-тетраметилетиленадіаміну (0.451мл) у діхлорметані (5мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (303мг) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 320мг йодної сполуки. Розчин одержаної йодної сполуки (320мг) у триетилфосфіт (5мл) перемішують при 130°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 328мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 374 $[M^+ + H]$, 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.30-1.40(m, 6H), 1.60-1.75(m, 1H), 1.80-2.13(m, 2H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.50-2.75(m, 2H), 3.30-3.50(m, 1H), 4.00-4.30(m, 5H), 4.64(d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.90-7.17(m, 3H).

[0221]

Синтез (E)-(5R,7aS)-5-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіролідін-3-ону

Гідроксид літію (66.8мг) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (200мг) та діетил[(5R,7S)-5-(3,4-дифторфеніл)-3-оксо гексагідропіролідін-2-

іл]фосфонату (328мг) у тетрагідрофурани (1мл) та етанолі (4мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину бікарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 300мг сирої цільової сполуки. Сирий продукт (15мг) повторно очищують у препаративній колонці оптичного розчинення (CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см), етанол-гексан), одержуючи 6.0мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 436 $[M^+ + H]$, 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

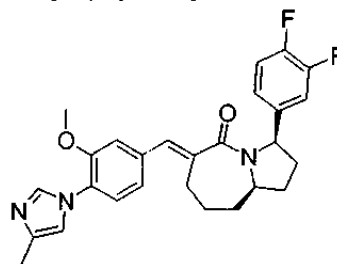
1.70-1.84(m, 1H), 2.11(dd, $J=12.8$, 7.2Гц, 1H), 2.18(quint, $J=6.0$ Гц, 1H), 2.32(s, 3H), 2.60-2.76(m, 1H), 2.93(ddd, $J=3.6$, 6.8, 16.4Гц, 1H), 3.40(ddd, $J=2.0$, 5.4, 16.4Гц, 1H), 3.89(s, 3H), 4.11(sext, $J=6.0$ Гц, 1H), 4.79(d, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.92-7.04(m, 3H), 7.09(d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.08-7.18(m, 2H), 7.20-7.23(m, 1H), 7.28(d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.77 (d, $J=1.2$ Гц, 1H).

[0222]

Приклад 34

Синтез (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропірол[1,2-a]азепин-5-ону

[Формула 28]



Синтез трет-бутил (2R,5R)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-[(E)-4-метоксикарбоніл-3-бутеніл]піролідін-1-карбоксилату

Розчин трет-бутил (2R,5S)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(2-метоксикарбонілетил)піролідін-1-карбоксилату (2.0г) у тетрагідрофурани [50мл] додають по краплинах до розчину алюмогідриду літію (0.268г) у тетрагідрофурани (75мл) при 0°C, реакційний розчин, перемішують при тій самій температурі 30 хвилин. Воду (0.27мл), 15% розчин гідроксиду натрію (0.27мл) та воду (0.81мл) послідовно додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилин. Потім відфільтровують крізь целіт осад неорганічних солей з реакційного розчину, а фільтрат концентрують, одержуючи 1.8г спиртової сполуки. DMSO (0.678мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (0.819мл) у діхлорметані (40мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки, одержаної вище 1(.8г) у діхлорметані (10мл) додають по краплинах до реакційного розчину при -60°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (6.21мл) додають по краплинах до

розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи 2.0г альдегідної сполуки. Гідрид натрію (60% олія, 0.278г) додають до розчину триметилфосфонацетату (1.27г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин подають до розвину одержаного альдегіду (1.8г) у ДМФ (10мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.3г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 418 $[\text{M}^+ + \text{Na}]$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ч. на млн.): 1.00-1.50(m, 9H), 1.56-1.90(m, 3H), 1.96-2.16(m, 2H), 2.20-2.44(m, 3H), 3.71(s, 3H), 3.90-4.00(m, 1H), 4.74(s, 1H), 5.92(d, $J=15.6\text{Гц}$, 1H), 7.00-7.25(m, 4H).

[0223]

Синтез трет-бутил(2R,5R)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(4-метоксикарбонілбутил)піролідін-1-карбоксилату

Паладій-вуглець (з вмістом 50% воли, 0.376г) додають до розчину трет-бутил (2R,5R)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-((E)-4-метоксикарбоніл-3-бутеніл)піролідін-1-карбоксилату (1.3г) з етилацетаті (50мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі шість годин. Паладій-вуглець з реакційного розчину відфільтровують крізь, а фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.3г цільової сполуки.

ESI-MS; m/z 420 $[\text{M}^+ + \text{Na}]$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.00-2.10(m, 18H), 2.26-2.40(m, 1H), 2.37(t, $J=7.2\text{Гц}$, 2H), 3.66(s, 3H), 3.86-3.90(m, 1H), 4.66-4.80(m, 1H), 7.00-7.26(m, 3H).

[0224]

Синтез (3R, 9aR)-3-(3,4-дифторфеніл) октагідропірол[1,2-а]азепин-5-ону

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (3.16мл) додають до розчину трет-бутил (2R,5R)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(4-метоксикарбонілбутил)піролідін-1-карбоксилату (0.30г) в етилацетаті (10мл). Реакційний розчин перемішують при 50°C три години, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.24г жовтої олії. 5N розчин гідроксиду натрію (2.0мл) додають до розчину одержаної жовтої олії (0.24г) в етанолі (3.2мл), реакційний розчин перемішують при 50°C дві години. Реакційний розчин охолоджують до 0°C та нейтралізують 5N соляною кислотою. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад суспендують у діхлорметані (13.5мл). Тіонилхлорид (0.36мл) додають до розчину, реакційний розчин перемішують при 50°C одну годину. Реакційний розчин концентрують під

зниженим тиском, осад суспендують у діхлорметані (10мл). 5N розчин гідроксиду натрію (5мл) додають до розчину. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин, а потім виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують гід зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.62г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 531 $[\text{2M}^+ + \text{H}]$. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.4 6-1.74(m, 4H), 1.86-2.22(m, 6H), 2.43-2.53(m, 1H), 2.66(dd, $J=7.2, 14.4\text{Гц}$, 1H), 3.76-3.88(m, 1H), 5.25(d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 6.93-6.99(m, 1H), 7.00-7.13(m, 2H).

[0225]

Синтез діетил[(3R,9aR)-3-(3,4-дифтороеніл)-5-оксооктагідропірол[1,2-а]азепин-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.109мл) додають до розчину (3R,9aR)-3-(3,4-дифторфеіл)октагідропірол[1,2-а]азепин-5-ону (0.15г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.29мл) у діхлорметані (3.57мл) при 0°C , реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (0.194г) додають до реакційного розчину при 0°C , реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.25г йодної сполуки. Розчин одержаної йодної сполуки (0.25г) у триетилфосфіті (7мл) перемішують при 130°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.25г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 402 $[\text{M}^+ + \text{H}]$.

[0226]

Синтез (E)-(3R,9aR)-3-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропірол[1,2-а]азепин-5-ону

Гідроксид літію (0.0668г) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (0.20г) та діетил[(3R,9aR)-3-(3,4-дифторфеніл)-5-оксооктагідропірол[1,2-а]азепин-6-іл]фосфонату (0.25г) у тетрагідрофурані (1мл) та етанолі (4мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину бікарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.20г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 464 $[\text{M}^+ + \text{H}]$, $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

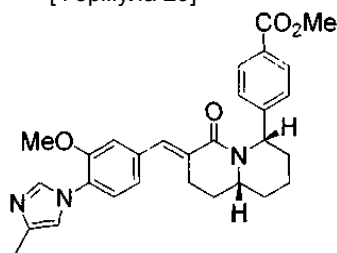
1.70-2.40(m, 9H), 2.31(s, 3H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.84-3.98(m, 1H), 5.28-5.34(m, 1H), 6.94(s, 1H), 6.98-7.18(m, 6H), 7.22-7.30(m, 1H), 7.74(s, 1H).

[0227]

Приклад 35

Синтез метил(E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл)бензоату

[Формула 29]



Синтез 1-(4-карбометоксифеніл)гепта-5,6-дієніл-1-аміну

595мг цільової сполуки одержують з (4-карбометоксифеніл)-4-карбометоксифеніліден)аміну (985мг) та 6-йодгекса-1,2-дієну (723мг) за способом, описаним у Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. Характеристика сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 229[M⁺-NH₃].

[0228]

Синтез (2R*,6S*)-2-(4-карбометоксифеніл)-5-вінілпіперидину

Оцтову кислоту (0.2мл) додають до розчину дімеру алілпаладійхлориду (116мг) та 1,1'-біс(діфенілфосфін)фероцену (350мг) у ТГФ (50мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. Розчин 1-(4-карбометоксифеніл)гепта-5,6-дієніл-1-аміну (595мг) у ТГФ (10мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 70°C 18 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім діетилетер та 1N водний розчин соляної кислоти додають до реакційного розчину, і водну фазу відокремлюють. Одержану водну фазу промивають діетилетером, а потім 5N розчин гідроксиду натрію додають до водної фази, доводячи рН до 11 або менше. Хлороформ додають до водної фази, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 422мг цільової сполуки. Характеристика сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 246[M⁺+H].

[0229]

Синтез 1-[(2R*,6S*)-2-(4-карбометоксифеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону

Діетилціанофосфонат (0.78мл) додають до розчину (2R*,6S*)-2-(4-карбометоксифеніл)-6-вінілпіперидину (422мг), вінілоцтової кислоти (0.44мл) та триетиламіну (1.44мл) у ДМФ (5мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Етилацетат та 1N водний розчин соляної кислоти додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над сульфатом

магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан -> гептан:етилацетат =1:1), одержуючи 281мг цільової сполуки. Характеристика сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 314 [M⁺+H].

[0230]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(4-карбометоксифеніл)-3,6,7,8,9,9а-гексагідрохінолізин-4-ону

Розчин 1-[(2R*,6S*)-2-(4-карбометоксифеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону (281мг) та трициклогексилфосфін[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-4,5-дигідроімідазол-2-іліден][бензиліден]рутеній (IV) діхлориду (53мг) у метиленхлориді (150мл) нагрівають із зворотнім холодильником 1.5 години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:гептан:етилацетат =4:1 -> етилацетат), одержуючи 145мг цільової сполуки.

Характеристика сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 206[M⁺+H].

[0231]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(4-карбометоксифеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Оксид платини (10мг) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(4-карбометоксифеніл)-3,6,7,3,9,9а-гексагідрохінолізин-4-ону (145мг) у метанолі (5мл), реакційний розчин перемішують у потоці водню при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 125мг цільової сполуки. Характеристика сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 288 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.25-1.37(m, 1H), 1.46-1.64(m, 3H), 1.70-1.86(m, 2H), 1.92-2.01(m, 2H), 2.04-2.12(m, 1H), 2.16-2.27(m, 1H), 2.47-2.53(m, 2H), 3.59-3.63(m, 1H), 3.89(s, 3H), 5.40(t, J=3.6Гц, 1H), 7.26(d, J=8.4Гц, 2H), 7.96(d, J=3.4Гц, 2H).

[0232]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(4-карбометоксифеніл)-3-йодоктагідрохінолізин-4-ону

Йодтриметилсилан (0.1мл) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(4-карбометоксифеніл)оксагідрохінолізин-4-ону (125мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.23мл) у метиленхлориді (10мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (166мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C одну годину. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 180мг цільової сполуки. Характеристика сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 414 [M⁺+H].

[0233]

Синтез діетил[(6S*,9aR*)-6-(4-карбометоксифеніл)-4-оксооктагідрохінолізин-3-іл]фосфонату

Суміш (6R*,9aS*)-6-(4-карбометоксифеніл)-3-йодоктагідрохінолізин-4-ону (180мг) з триетилфо-

сфітом (2мл) перемішують при 120°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 185мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 424 [M⁺+H].

[0234]

Синтез метил(Е)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл)бензоату

Гідроксид літію моногідрат (55мг) додають до змішаного розчину діетил[(6S*,9aR*)-6-(4-карбометоксифеніл)-4-оксооктагідрохінолізин-3-ілфосфонату (185мг) та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (94мг) у тетрагідрофурані (4мл) та етанолі (1мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Етилацетат та розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex MN; елюент:гептан:етилацетат =1:1 -> етилацетат), одержуючи 191мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 486[M⁺+H]. ¹H-NMP(CDCl₃) δ (ч. на млн.):

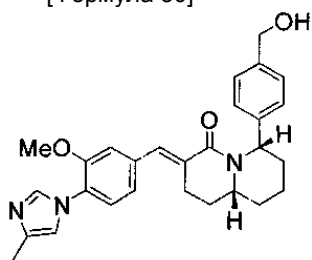
1.30-1.42(m, 1H), 1.48-1.80(m, 4H), 2.02-2.03(m, 1H), 2.22-2.28(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.66-2.78(m, 1H), 3.12(brd, J=16.0Гц, 1H), 3.78-3.86(m, 4H), 3.90(s, 3H), 5.56(brt, J=3.6Гц, 1H), 6.93(brs, 1H), 7.02(dd, J=1.2Гц, 1H), 7.05(dd, J=9.2, 1.2Гц, 1H), 7.25(d, J=9.2Гц, 1H), 7.33 (d, J=8.0Гц, 2H), 7.72(d, J=0.8Гц, 1H), 7.79(d, J=2.8Гц, 1H), 7.99(d, J=8.0Гц, 2H).

[0235]

Приклад 36

Синтез (Е)-(6S*,9aR*)-6-(4-гідроксиметилденіл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

[Формула 30]



Алюмогідрид літію (4мг) додають до розчину метил(Е)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл)бензоату (50мг) у ТГФ (1мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C дві години. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент:етилацетат -> етилацетат:метанол =5:1), одержуючи 24мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 458 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

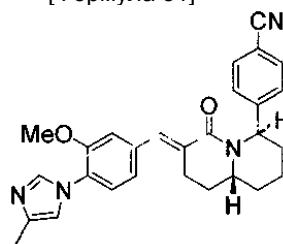
1.36-1.46(m, 1H), 1.53-1.78(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.20-2.27(m, 2H) 2.31(s, 3H), 2.66-2.78(m, 1H), 3.11(brd, J=15.6Гц, 1H), 3.76-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.67(s, 2H), 5.55(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.04(d, J=1.2Гц, 1H), 7.05(dd, J=8.0, 1.2Гц, 1H), 7.26(d, J=8.0Гц, 3H), 7.33(d, J=8.0Гц, 2H), 7.74(d, J=1.2Гц, 1H), 7.81(d, J=2.4Гц, 1H).

[0236]

Приклад 37

Синтез (Е)-(6S*,9aR*)-6-(4-ціанофеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

[Формула 31]



Перйодинан Десса-Мартіна (37мг) додають до розчину (Е)-(6S*,9aR*)-6-(4-гідроксиметилфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону (23мг) у метиленхлориді (2мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи сиру альдегідну сполуку. Гідроксиламін гідрохлорид (9мг) та ацетат натрію (11мг) додають до розчину одержаної сирової альдегідної сполуки в етанолі (3мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи сиру оксимну сполуку. До розчину одержаної сирової оксимної сполуки у ТГФ (5мл) додають 1,1'-карбонілдіімідазол (70мг) і реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником п'ять годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім етилацетат та воду додають, до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем [носії: Chromatorex NH; елюент:гептан:етилацетат =1:1 -> етилацетат), одержуючи 6мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 453 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

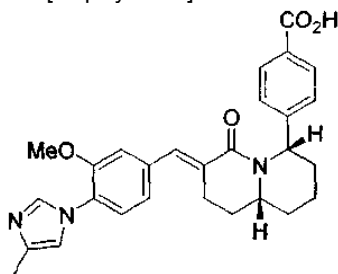
1.25-1.40(m, 1H), 1.43-1.56(m, 1H), 1.62-1.85(m, 3H), 2.03-2.11(m, 1H), 2.13-2.32(m, 2H) 2.33(s, 3H), 2.67-2.77(m, 1H), 3.11(brd, J=16.4Гц, 1H), 3.76-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.50(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.02(d, J=1.2Гц, 1H), 7.04(dd, J=8.0, 1.2Гц, 1H),

7.26(d, J=8.0Гц, 1H), 7.36(d, J=7.6Гц, 2H), 7.62(d, J=7.6Гц, 2H), 7.77(d, J=2.8Гц, 1H), 7.81(s, 1H).

[0237]

Приклад 38

Синтез (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл)бензойної кислоти [Формула 32]



2N розчин гідроксиду натрію (1мл) додають до розчину метил (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл)бензоату (80мг) у метанолі (2мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 18 годин. 2N соляну кислоту (1мл) додають до реакційного розчину, розчин концентрують під зниженим тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:хлороформ:метанол =5:1), одержуючи 77мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

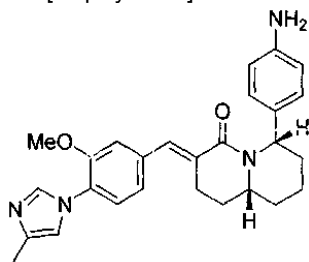
ESI-MS; m/z 472 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР(CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.33-1.44(m, 1H), 1.52-1.84(m, 4H), 2.02-2.11(m, 1H), 2.22-2.32(m, 2H) 2.40 (s, 3H), 2.67-2.78(m, 1H), 3.11(brd, J=16.0Гц, 1H), 3.79-3.86(m, 1H), 3.87(s, 3H), 5.53(brs, 1H), 6.97(brs, 1H), 7.06(brs, 1H), 7.07(d, J=8.4Гц, 1H), 7.28(d, J=8.4Гц, 1H), 7.33 (d, J=8.4Гц, 2H), 7.31(brs, 1H), 8.02(d, J=8.4Гц, 2H), 8.10(brs, 1H).

[0238]

Приклад 39

Синтез (E)-6(S*,9aR*)-6-(4-амінофеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазола-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону [Формула 33]



Розчин (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл)бензойної, кислоти (58мг), діфенілфосфорилазиду (51мг) та триетиламіну (0.026мл) у толуолі (3мл) нагрівають із зворотнім холодильником одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. 5N соляну кислоту (3мл) додають до осад, реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником

одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та доводять рН до 11 або менше 5N розчином гідроксиду натрію, після чого екстрагують хлороформом. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент:етилацетат), одержуючи 9мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

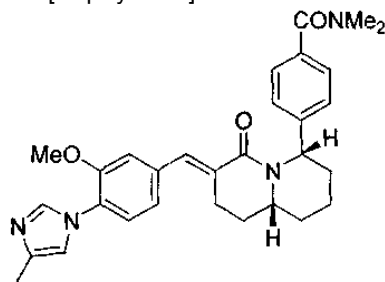
ESI-MS; m/z 443[M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.22-1.32(m, 1H), 1.47-1.78(m, 4H), 1.82-2.01(m, 2H), 2.34(s, 3H), 2.35-2.44(m, 1H), 2.64-2.72(m, 1H), 2.84-2.91(m, 1H), 3.42-3.50(m, 1H), 3.87 (s, 3H), 6.13(brd, J=3.2Гц, 1H), 6.67(d, J=8.4Гц, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.01(brs, 1H), 7.02(d, J=8.4Гц, 2H), 7.05(brd, J=8.4Гц, 1H), 7.25(d, J=8.4Гц, 1H), 7.81(brs, 2H).

[0239]

Приклад 40

Синтез (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл)-N,N-диметилбензаміду [Формула 34]



IPEA (0.03мл), НОВТ (10мг) та EDC (14мг) поспідовно додають до розчину (E)-4-((4S*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-оксооктагідрохінолізин-4-іл)бензойної кислоти (22мг) та диметиламіну (2М розчин у ТГФ, 0.12мл) у ДУФ (2мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Потім реакційний розчин перемішують при 100°C шість годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють.

Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: етилацетат:метанол =9:1), одержуючи 19мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 499[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

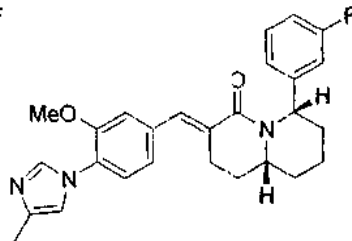
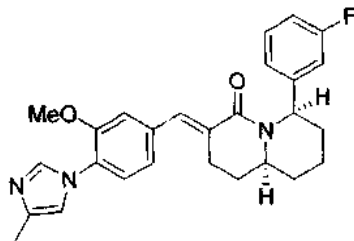
1.32-1.43(m, 1H), 1.47-1.77(m, 4H), 2.00-2.07(m, 1H), 2.20-2.30(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.66-2.78(m, 1H), 2.99(brs, 3H), 3.05-3.16(m, 4H), 3.76-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.58(brs, 1H), 6.94(brs, 1H), 7.04(brs, 1H), 7.06(brd, J=8.8Гц, 1H), 7.26(d, J=8.8Гц, 1H), 7.29(d, J=7.6Гц, 2H), 7.33(d, J=7.6Гц, 2H), 7.75(brs, 1H), 7.81(d, J=2.4Гц, 1H).

[0240]

Приклади 41 та 42

Синтез (E)-(6S,9aR)-6-(3-фторфеніл)-3-[3-метокс-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

[Формула 35]



Синтез 1-(3-фторфеніл)гепта-5,6-дієніл-1-аміну

765мг цільової сполуки одержують з (3-фторбензил)-(3-фторбензиліден)аміну (913мг) та 6-йодгекса-1,2-дієну (904мг) за способом, описаним у Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.27-1.52(m, 2H), 1.65-1.80(m, 2H), 1.95-2.05(m, 2H), 3.92(t, J=6.8Гц, 1H), 4.65(dt, J=6.8, 3.2Гц, 2H), 5.05(quintet, J=6.8Гц, 1H), 6.91-6.97(m, 1H), 7.02-7.07(m, 1H), 7.09(d, J=8.0Гц, 1H), 7.26-7.30(m, 1H).

[0241]

Синтез (2R*,6S*)-2-(3-фторфеніл)-6-вінілпіперидину

Оцтову кислоту (0.22мл) додають до розчину дімеру алілпаладійхлориду (136мг) та 1,1'-біс(діфенілфосфін)фероцену (426мг) у ТГФ (70мл) в атмосфері азоту й реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. Розчин 1-(3-фторфеніл)гепта-5,6-дієніл-1-аміну (765мг) у ТГФ (40мл) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 70°C 14 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім діетилетер та 2N соляну кислоту додають до реакційного розчину, водну фазу відокремлюють. Одержану водну фазу промивають діетилетером, а потім 5N розчин гідроксиду натрію додають до водної фази при охолодженні до криги, доводячи рН до 11 або менше. Хлороформ додають до водної фази, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 748мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 206[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.30-1.60(m, 3H), 1.63-1.80(m, 2H), 1.88-1.96(m, 1H), 3.30-3.43(m, 1H), 3.66-3.77(m, 1H), 5.04(brd, J=10.0Гц, 1H), 5.20(brd, J=17.2Гц, 1H), 5.91(ddd, J=17.2, 10.4, 6.8Гц, 1H), 6.89-6.97(m, 1H), 7.30-7.20(m, 2H), 7.23-7.33(m, 1H).

[0242]

Синтез 1-[(2R*,6S*)-2-(3-фторфеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону

Діетилціанофосфонат (1.78мл) додають до розчину (2R*,6S*)-2-(3-фторфеніл)-6-

іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,9aS)-6-(3-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]оксагідрохінолізин-4-ону

вінілпіперидину (748мг), вінілоцтової кислоти (0.96мл) та триетиламіну (3.1мл) у ДМФ (15мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 91 годин. Етилацетат та 1N соляну кислоту додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем [елюент: гептан-етилацетат], одержуючи 587мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 274 [M⁺+H] ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.58-1.66(m, 1H), 1.75-1.92(m, 4H), 2.37-2.46(m, 1H), 3.25(d, J=6.4Гц, 2H), 4.85(d, J=10.4Гц, 2H), 5.03(d, J=17.2Гц, 1H), 5.12-5.24(m, 2H), 5.50(dda, J=17.2, 10.0, 7.2Гц, 1H), 5.58-5.82(m, 1H), 5.98-6.10(m, 1H), 6.89-6.96(m, 1H), 7.01(d, J=10.4Гц, 1H), 7.04-7.12(m, 1H), 7.22-7.30(m, 1H).

[0243]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(3-фторфеніл)-3,6,7,3,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

Розчин 1-[(2R*,6S*)-2-(3-фторфеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону (587мг) та трициклогексилфосфін[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-4,5-дигідроімідазол-2-іліден][бензиліден]рутений (IV) діхлориду (92мг) у метилхлориді (250мл) нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім триетиламін (0.5мл) додають туди й реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 460мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 246[M⁺+H] ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.39-1.54(m, 1H), 1.60-1.78(m, 2H), 1.85-1.95(m, 1H), 1.98-2.07(m, 1H), 2.21-2.32(m, 1H), 2.94-3.12(m, 2H), 4.27-4.37(m, 1H), 5.34(t, J=4.0Гц, 1H), 5.68(brd, J=10.0Гц, 1H), 5.84-5.90(m, 1H), 6.85-6.93(m, 2H), 6.98-7.02(m, 1H), 7.22-7.29(m, 1H).

[0244]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(3-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Оксид платини (20мг) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(3-фторфеніл)-3,6,7,8,9,9а-гексагідрокінолізин-4-ону (460мг) у метанолі (10мл), реакційний розчин перемішують у потоці водню при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 383мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.29-1.42(m, 1H), 1.47-1.65(m, 3H), 1.69-1.87(m, 2H), 1.92-2.01(m, 2H), 2.02-2.10(m, 1H), 2.14-2.26(m, 14), 2.45-2.58(m, 2H), 3.57-3.67(m, 1H), 5.40(brt, J=4.3Гц, 1H), 6.84-6.93(m, 2H), 6.97-7.02(m, 1H), 7.23-7.29(m, 1.4).

[0245]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(3-фторфеніл)-3-йодоктагідрокінолізин-4-ону

Йодтриметилсилан (0.34мл) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(3-фторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону (383мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.82мл) у метиленхлориді (15мл) при охолодженні до криги в атмосфері азоту, реакційний розчин перемішують при охолодженні до криги 30 хвилин. Йод (590мг) додають до реакційного розчину при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують при охолодженні до криги одну годину. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 597мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 374 [M⁺+H].

[0246]

Синтез діетил[(63*,9aR*)-6-(3-фторфеніл)-4-оксооктагідрокінолізин-3-іл]фосфонату

Суміш (6R*,9aS*)-6-(3-фторфеніл)-3-йодоктагідрокінолізин-4-ону (597мг) з триетилфосфітом (6мл) перемішують при 120°C п'ять годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 670мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 384 [M⁺+H].

[0247]

Синтез (E)-(6S*,9aR*)-6-(3-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону

Гідроксид літію моногідрат (220мг) додають до змішаного розчину діетил [(6S*,9aR*)-6-(3-фторфеніл)-4-оксооктагідрокінолізин-3-іл]фосфонату (670мг) та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (378мг) у тетрагідрофурані (15мл) та етанолі (5мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Етилацетат додають до реакційного розчину, який далі послідовно промивають насиченим розчином бікарбо-

нату натрію та розсоллом. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 583мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 446[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.34-1.47(m, 1H), 1.52-1.80(m, 4H), 2.01-2.03(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.67-2.78(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.77-3.87(m, 1H), 3.87(s, 3H), 5.54(brs, 1H), 6.83-6.99(m, 3H), 7.03-7.11(m, 3H), 7.23-7.34(m, 24), 7.82(brd, J=2.4Гц, 1H), 7.91(brs, 1H).

[0248]

Синтез (E)-(6S,9aR)-6-(3-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону та (E)-(6R,9aS)-6-(3-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,9aR*)-6-(3-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону, одержано го вище (20мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 26 хвилин (7.3мг; 99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 34 хвилин (6.7мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 26 хвилин (Приклад 41) такі.

ESI-MS; m/z 446[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.34-1.47(m, 1H), 1.52-1.80(m, 4H), 2.01-2.08(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.67-2.78(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.77-3.87(m, 1H), 3.87(s, 3H), 5.54(brs, 1H), 6.88-6.99(m, 3H), 7.03-7.11(m, 3H), 7.23-7.34(m, 2H), 7.82(brd, J=2.4Гц, 1H), 7.91(brs, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 34 хвилин (Приклад 42) такі.

ESI-MS; m/z 446[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

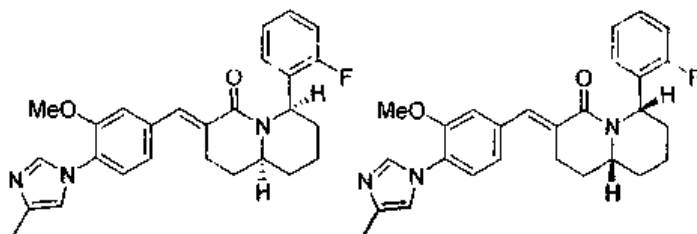
1.34-1.47(m, 1H), 1.52-1.80(m, 4H), 2.01-2.08(m, 1H), 2.17-2.28(m, 2H), 2.37(s, 3H), 2.67-2.78(m, 1H), 3.06-3.14(m, 1H), 3.77-3.87(m, 1H), 3.87(s, 3H), 5.54(brs, 1H), 6.88-6.99(m, 3H), 7.03-7.11(m, 3H), 7.23-7.34(m, 2H), 7.8 2(brd, J=2.4Гц, 1H), 7.91(brs, 1H).

[0249]

Приклади 43 та 44

Синтез (E)-(6S,9aR)-6-(2-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону та (E)-(6R,9aS)-6-(2-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону

[Формула 36]



Синтез 1-(2-фторфеніл)гепта-5,6-дієніл-1-аміну

617мг цільової сполуки одержують з (2-фторбензил)-(2-фторбензиліден)аміну (890мг) та 6-йодгекса-1,2-дієну (881мг) за способом, описаним у Journal of the American Chemical Society, 2003, vol.125, p.11956. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.31-1.43(m, 1H), 1.44-1.57(m, 1H), 1.68-1.84(m, 2H), 1.97-2.06(m, 2H), 4.21(t, J=6.8Гц, 1H), 4.64(dt, J=6.8, 3.2Гц, 2H), 5.06(quintet, J=6.8Гц, 1H), 6.98-7.06(m, 1H), 7.10-7.15(m, 1H), 7.18-7.26(m, 1H), 7.35-7.42(m, 1H).

[0250]

Синтез (2R*,6S*)-2-(2-фторфеніл)-6-вінілпіперидину

Оцтову кислоту (0.17мл) додають до розчину дімеру алілпаладійхлориду (110мг) та 1,1'-біс(діфенілфосфін)фероцену (344мг) у ТГФ (60мл) в атмосфері азоту, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин. Розчин 1-(2-фторфеніл)гепта-5,6-дієніл-1-аміну (617.мг) у ТГФ (30мл) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 10°C 14 годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім діетилетер та 2N соляну кислоту додають до реакційного розчину, і водну фазу відокремлюють. Одержану водну фазу промивають діетилетером, а потім 5N розчин гідроксиду натрію додають до водної фази при охолодженні до криги, доводячи рН до 11 або менше. Хлороформ додають до водної фази, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском, одержуючи 518мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 206[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.28-1.68(m, 3H), 1.70-1.79(m, 1H), 1.79-1.88(m, 1H), 1.88-1.98(m, 1H), 3.26-3.38(m, 1H), 4.09(d, J=11.2Гц, 1H), 5.04(d, J=10.8Гц, 1H), 5.20(d, J=17.2Гц, 1H), 5.8-5.97(m, 1H), 6.97-7.05(m, 1H), 7.08-7.15(m, 1H), 7.16-7.26(m, 1H), 7.54-7.63(m, 1H).

[0251]

Синтез 1-[(2R*,6S*)-2-(2-фторфеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону

Діетилціановосфонат (1.23мл) додають до розчину (2R*,6S*)-2-(2-фторфеніл)-6-вінілпіперидину (518мг), вінілоцтової кислоти (0.66мл) та триетиламіну (2.1мл) у ДМФ (10мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемі-

шують при кімнатній температурі 21 годину. Етилацетат та 1N соляну кислоту додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 442мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 274 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.64(m, 1H), 1.74-2.05(m, 4H), 2.10-2.21(m, 1H), 3.03(brdd, J=16.4, 5.6Гц, 1H), 3.16(dd, J=16.0, 6.8Гц, 1H), 5.01-5.16(m, 4H), 5.20(d, J=17.2Гц, 1H), 5.46-5.57(m, 1H), 5.82-6.02(m, 2H), 6.97-7.10(m, 2H), 7.19-7.24(m, 1H), 7.29-7.36(m, 1H).

[0252]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(2-фторфеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

Розчин 1-[(2R*,6S*)-2-(2-фторфеніл)-6-вінілпіперидин-1-іл]-3-бутен-1-ону (442мг) та трициклогексилфосфін[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-4,5-дигідроімідазол-2-іліден][бензиліден]рутений (IV) діхлориду (69мг) у метилхлориді (180мл) нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім триетиламін (0.5мл) додають туди й реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 368мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ES-MS; m/z 246[M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.40-1.55(m, 1H), 1.60-1.83(m, 2H), 1.89-2.00(m, 1H), 2.07-2.25(111,2H), 2.91-3.10(m, 2H), 4.31-4.41(m, 1H), 5.47(brt, J=4.0Гц, 1H), 5.68(dd, J=10.0, 0.8Гц, 1H), 5.80-5.88(m, 1H), 6.97-7.08(m, 2H), 7.12-7.22(m, 2H).

[0253]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(2-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Оксид платини (16мг) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(2-фторфеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону (368мг) у метанолі (8мл), реакційний розчин перемішують у потоці водню при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент:

гептан-етилацетат), одержуючи 309мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.25-1.40(m, 1H), 1.52-1.70(m, 2H), 1.72-1.87(m, 2H), 1.90-2.05(m, 2H), 2.07-2.13(m, 2H), 2.37-2.56(та, 2H), 3.63-3.73(m, 1H), 5.53(t, J=4.0Гц, 1H), 6.96-7.08(m, 2H), 7.10-7.22(m, 2H).

[0254]

Синтез (6R*,9aS*)-6-(2-фторфеніл)-3-йодоктагідрохінолізин-4-ону

Йодтриметилсилан (0.28мл) додають до розчину (6R*,9aS*)-6-(2-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (309мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.66мл) у метиленхлориді (12мл) при охолодженні до криги в атмосфері азоту й реакційний розчин перемішують при охолодженні до криги 30 хвилин. Йод (476мг) додають до реакційного розчину при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують при охолодженні до криги одну годину. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 500мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 374 [M⁺+H].

[0255]

Синтез діетил[(6S*,9aR*)-6-(2-фторфеніл)-4-оксооктагідрохінолізин-3-іл]фосфонату

Суміш (6R*,9aS*)-6-(2-фторфеніл)-3-йодоктагідрохінолізин-4-ону (500мг) з триетилфосфітом (6мл) перемішують при 120°C п'ять годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 501мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 384 [M⁺+H].

[0256]

Синтез (E)-(6S*,9aR*)-6-(2-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Гідроксид літію моногідрат (169мг) додають до змішаного розчину діетил[(6S*,9aR*)-6-(2-фторфеніл)-4-оксооктагідрохінолізин-3-іл]фосфонату (501мг) та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (290мг) у тетрагідрофурані (12мл) та етанолі (4мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Етилацетат додають до реакційного розчину, який далі послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-

етилацетат), одержуючи 483мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 446[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.29-1.43(m, 1H), 1.61-1.90(m, 4H), 2.04-2.32(m, 3H), 2.35(s, 3H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.05-3.14(m, 1H), 3.82-3.92(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.68(brs, 1H), 6.94-6.96(m, 1H), 7.01-7.10(m, 4H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.76(brd, J=2.8Гц, 1H), 7.85(brs, 1H).

[0257]

Синтез (E)-(6S,9aR)-6-(2-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,9aS)-6-(2-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,9aR*)-6-(2-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону, одержано го вище (20мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 23 хвилин (7.6мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 33 хвилин (7.8мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 23 хвилин (Приклад 43) такі.

ESI-MS; m/z 446[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.29-1.43(m, 1H), 1.61-1.90(m, 4H), 2.04-2.32(m, 3H), 2.35(s, 3H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.05-3.14(m, 1H), 3.82-3.92(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.68(brs, 1H), 6.94-6.96(m, 1H), 7.01-7.10(m, 4H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.76(brd, J=2.8Гц, 1H), 7.85(brs, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 33 хвилин (Приклад 44) такі.

ESI-MS; m/z 446[M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

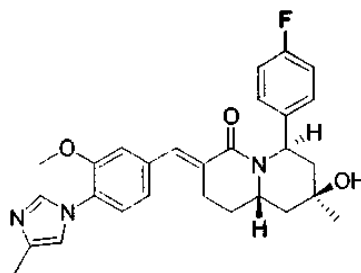
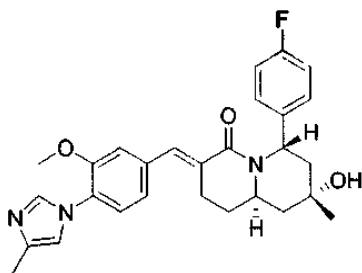
1.29-1.43(m, 1H), 1.61-1.90(m, 4H), 2.04-2.32(m, 3H), 2.35(s, 3H), 2.65-2.75(m, 1H), 3.05-3.14(m, 1H), 3.82-3.92(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.68(brs, 1H), 6.94-6.96(m, 1H), 7.01-7.10(m, 4H), 7.16-7.23(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.76(brd, J=2.8Гц, 1H), 7.85(brs, 1H).

[0258]

Приклади 45 та 46

Синтез (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону

[Формула 37]



Синтез 1-(4-бромбутирил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону

6.66г цільової сполуки одержують з 4-метоксипіридину (2.0мл), 4-фторфенілмагнійбромиду (1.0М розчин у ТГФ, 20.7мл) та 1-бромбутирилхлориду (2.4мл) за способом, описаним у Tetrahedron letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.20-2.32(m, 2H), 2.79-2.86(m, 3H), 3.10-3.16(m, 1H), 3.47-3.55(m, 2H), 5.47(brd, J=8.0Гц, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.18-7.21(m, 2H), 7.75(brs, 1H).

[0259]

Синтез (4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

1.05г цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону (2.0г), гідриду трибутилолова (1.87мл) та AIBN (386мг) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.58-1.82(m, 2H), 1.85-2.01(m, 2H), 2.34-2.39(m, 1H), 2.45-2.56(m, 3H), 2.80(dd, J=15.6, 7.2Гц, 1H), 2.97-3.01(m, 1H), 3.49-3.56(m, 1H), 6.54 (brd, J=7.2Гц, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.21-7.24(m, 2H).

[0260]

Синтез (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону

Метилмагнійбромид (0.96М розчин у ТГФ, 5.98мл; додають до розчину (4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону (1.0г) у ТГФ (15мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують 50 хвилин. Оскільки вихідний матеріал не зникає, метилмагнійбромид (0.96М розчин у ТГФ, 5.98мл) додатково додають до реакційного розчину, який далі перемішують 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи суміш вихідного матеріалу з цільовою сполукою. Метилмагнійбромид (0.96М розчин у ТГФ, 5.98мл) додають до розчину одержаної суміші у ТГФ [15мл] знову при охолодженні до криги й реакційний розчин перемішують одну годину. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційно-

го розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол) одержуючи суміш вихідного матеріалу з цільовою сполукою. Метилмагнійбромид (0.96М розчин у ТГФ, 5.98мл) додають до розчину одержаної суміші у ТГФ (15мл) знову при охолодженні до криги й реакційний розчин перемішують 1.5 години. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 760мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.26(s, 3H), 1.56-1.63(m, 3H), 1.80-2.01(m, 3H), 2.01-2.12(m, 1H), 2.42-2.64(m, 3H), 3.79-3.85(m, 1H), 6.06(brd, J=6.8Гц, 1H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.18-7.26(m, 2H).

[0261]

Синтез (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону

Триетиламін (201мкл) та TBSCl (286мг) додають до розчину (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону (100мг) у ТГФ (1.0мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують одну годину 50 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 116мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.12(s, 3H), 0.72(s, 9H), 1.48(s, 3H), 1.68-1.89(m, 3H), 1.98-2.12(m, 3H), 2.2 0-2.28(m, 1H), 2.58-2.68(m, 2H), 2.70-2.73(m, 1H), 4.00-4.06(m, 1H), 6.11(brd, J=6.8Гц, 1H), 7.10-7.19(m, 2H), 7.27-7.30(m, 2H).

[0262]

Синтез (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-

метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону

LDA (1.5М розчин у ТГФ, 434мкл) додають до розчину (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону (116мг) у ТГФ (2.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл) бензальдегіду (83.2мг) у ТГФ (2.0мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 105.3мг сирого альдольного адукту. Розчин сирого альдольного адукту (105.3мг) у метиленхлориді (1.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (145мкл) та метансульфонілхлорид (40мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі одну годину 10 хвилин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 334мг) та метанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі одну годину 20 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 102мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.10(s, 3H), 0.71(s, 9H), 1.48(s, 3H), 1.78-1.92(m, 3H), 2.08(dd, J=7.2,14.4, 1H), 2.20-2.30(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.60-2.65(m, 1H), 2.94-3.10(та, 2H), 4.00(s, 3H), 4.10-4.16(m, 1H), 6.15(brd, J=6.4Гц, 1H), 7.08-7.18(m, 5H), 7.30-7.33(m, 2H), 7.38-7.43(m, 1H), 7.89(s, 1H), 7.94(s, 1H).

[0263]

Синтез (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону

ТВАЕ (1.0М розчин у ТГФ, 404мкл) додають до розчину (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону (102мг) у ТГФ (2.0мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол) одержуючи 66.4мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.64-1.78(m, 3H), 2.05(s, 3H), 2.07-2.16(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.45-2.52(m, 1H), 2.76-2.85(m, 1H), 2.90-2.99(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.94-4.02(m, 1H), 6.16(brd, J=6.4Гц, 1H), 6.95 (t, J=1.2Гц, 1H), 7.02-7.07(m, 4H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.75(d, J=1.2Гц, 1H), 7.82(s, 1H).

[0264]

Синтез (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,3S,9aS)-6-[4-фторфеніл]-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону, одержаного вище (66.4мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ ІА фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 5.7 хвилин (27.2мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 6.9 хвилин (28.5мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.7 хвилин (Приклад 45) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.64-1.78(m, 3H), 2.05(s, 3H), 2.07-2.16(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.4 5-2.52(m, 1H), 2.76-2.85(m, 1H), 2.90-2.99(m, 1H), 3.8 7(s, 3H), 3.94-4.0 2(m, 1H), 6.16(brd, J=6.4Гц, 1H), 6.95(t, J=1.2Гц, 1H), 7.02-7.07(m, 4H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.75(d, J=1.2Гц, 1H), 7.82(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 6.9 хвилин (Приклад 46) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

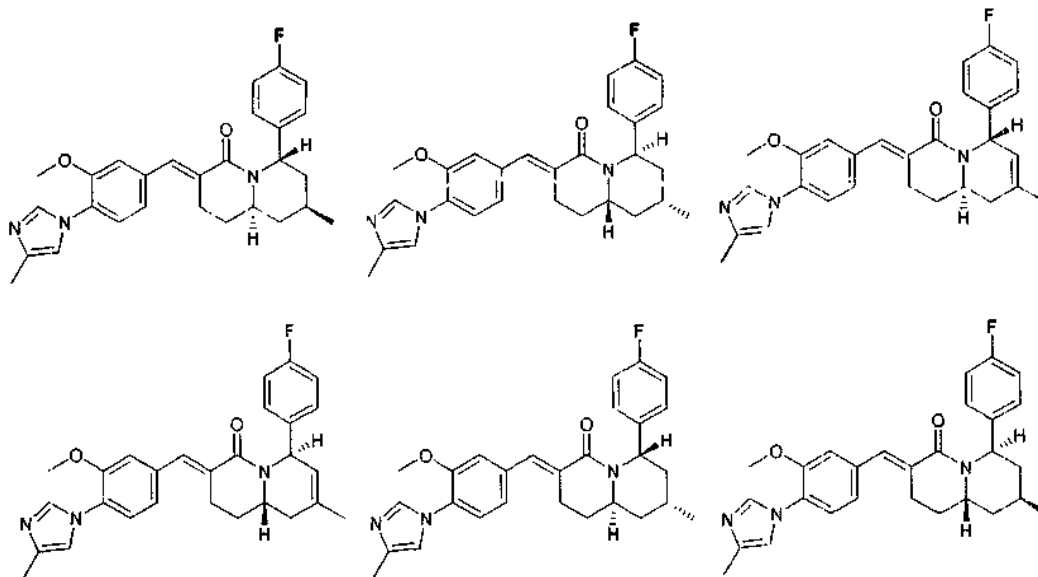
1.64-1.78(m, 3H), 2.05(s, 3H), 2.07-2.16(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.45-2.52(m, 1H), 2.76-2.85(m, 1H), 2.90-2.99(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.94-4.02(m, 1H), 6.16(brd, J=6.4Гц, 1H), 6.95(t, J=1.2Гц, 1H), 7.02-7.07(m, 4H), 7.24-7.30(m, 3H), 7.75(d, J=1.2Гц, 1H), 7.82(s, 1H).

[0265]

Приклади 47, 48, 49, 50, 51 та 52

Синтез (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону

[Формула 38]



Синтез 1-(4-бромбутилрил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1Н-піридин-4-ону

6.66г цільової сполуки одержують з 4-метоксипіридину (2.3мл), 4-фторфенілмагнійбромиду (1.0М розчин у ТГФ, 20.7мл) та 4-бромбутирилхлориду (2.4мл) за способом, описаним у Tetrahedron letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.20-2.32(m, 2H), 2.79-2.86(m, 3H), 3.10-3.16(m, 1H), 3.47-3.55(m, 2H), 5.47(brd, J=8.0Гц, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.18-7.21(m, 2H), 7.75(brs, 1H).

[0266]

Синтез (4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

1.05г цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1Н-піридин-4-ону (2.0г), гідриду трибутилолова (1.87мл) та AIBN (386мг) за способом, описаним у The Journal, of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.58-1.82(m, 2H), 1.85-2.01(m, 2H), 2.34-2.39(m, 1H), 2.45-2.56(m, 3H), 2.80(dd, J=15.6, 7.2Гц, 1H), 2.97-3.01(m, 1H), 3.4 9-3.56(m, 1H), 6.54(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.21-7.24(m, 2H).

[0267]

Синтез (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону

Метилмагнійбромид (0.96М розчин у ТГФ, 5.98мл) додають до розчину (4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону (1.0г) у ТГФ (15мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують 50 хвилин. Оскільки вихідний матеріал не зникає, метилмагнійбромид (0.96М розчин у ТГФ, 5.98мл) знову додають до реакційного розчину, який далі перемішують 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу проми-

вають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи суміш вихідного матеріалу та цільової сполуки. Метилмагнійбромид (0.96М розчин у ТГФ, 5.98мл) додають до розчину одержаної суміші у ТГФ (15мл) знову при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують одну годину. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 760мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.26(s, 3H), 1.56-1.63(m, 3H), 1.80-2.01(m, 3H), 2.01-2.12(m, 1H), 2.42-2.64(m, 3H), 3.79-3.85(m, 1H), 6.06(brd, J=6.8Гц, 1H), 6.99-7.35(m, 2H), 7.18-7.26(m, 2H).

[0268]

Синтез (E)-(6S,8R,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6R,8S,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-

метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону

Триетиламін (302мкл) та метансульфонілхлорид (84мкл) додають до розчину (6S*,8R*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону (100мг) у метилеңхлориді (3.0мл) при охолодженні до криги, і реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 72.0мг суміші сирих олефінових сполук. Оксид платини (10.0мг) додають до розчину одержаної суміші сирих олефінових сполук (72.0мг) у метанолі (5.0мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при 0.4МПа при кімнатній температурі 31 годину. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 70.6мг суміші сирих відновлених сполук з вихідними олефіновими сполуками. LDA (1.5М розчин у ТГФ, 396мкл) додають до розчину одержаної суміші сирих відновлених сполук з вихідними олефіновими сполуками (70.6мг) у ТГФ (2.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл) бензальдегіду (75.9мг) у ТГФ (2.0мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C одну годину 10 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 39.5мг сирого альдольного адукту. Розчин одержаного сирого альдольного адукту (39.5мг) у метилеңхлориді (1.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (69мкл) та метансульфонілхлорид (19.2мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 320мг) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 50 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 23.1мг суміші трьох рацематів

цільових сполук. Одержану рацематну суміш відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи оптично активну сполуку (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-ону з часом утримування 5.9 хвилин (2.1мг; >99% чистоти) та оптично активну сполуку того саме складу з часом утримування 8.8 хвилин (1.6мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.9 хвилин (Приклад 47) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.98(d, J=6.8Гц, 3H), 1.50-1.65(m, 4H), 1.77-1.90(m, 1H), 1.96-2.04(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.36-2.43(m, 1H), 2.65-2.74(m, 1H), 2.84-2.94(m, 1H), 3.42-3.48(m, 1H), 3.87(s, 3H), 6.21-6.26(m, 1H), 6.95(s, 1H), 7.02-7.07(m, 4H), 7.19-7.29(m, 3H), 7.80-7.84(m, 1H), 7.84(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 8.8 хвилин (Приклад 48) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.98(d, J=6.8Гц, 3H), 1.50-1.65(m, 4H), 1.77-1.90(m, 1H), 1.96-2.04(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.36-2.43(m, 1H), 2.65-2.74(m, 1H), 2.84-2.94(m, 1H), 3.42-3.48(m, 1H), 3.87(s, 3d), 6.21-6.26(m, 1H), 6.95(s, 1H), 7.02-7.07(m, 4H), 7.19-7.29(m, 3H), 7.80-7.84(m, 1H), 7.84(s, 1H).

Далі одержують оптично активну сполуку (E)-(6S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метил-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону з часом утримування 9.8 хвилин (3.6мг; >99% чистоти) та оптично активну сполуку з часом утримування 17.1 хвилин (3.1мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 9.8 хвилин (Приклад 49) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.71-1.78(m, 1H), 1.85(s, 3H), 1.88-1.95(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.38-2.48(m, 1H), 2.68-2.80(m, 2H), 3.60-3.72(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.60-5.64(m, 1H), 6.27-6.32(m, 1H), 6.93(s, 14), 6.98-7.06(m, 4H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.80(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 17.1 хвилин (Приклад 50) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.71-1.78(m, 1H), 1.85(s, 3H), 1.88-1.95(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.38-2.48(m, 1H), 2.68-2.80(m, 2H), 3.60-3.72(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.60-5.64(m, 1H), 5.27-6.32(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.98-7.06(m, 4H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.76(s, 1H), 7.80(s, 1H).

(E)-(6S*,3S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-8-метилоктагідрохінолізин-4-он, який не вдається відокремити на вищеописаних стадіях, відокремлюють на CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи оптично активну сполуку з часом утримування 11.2 хвилин (3.1мг; >99%

чистоти) та оптично активну сполуку з часом утримування 16.8 хвилин (1.1мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 11.2 хвилин (Приклад 51) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.01(d, J=6.4Гц, 3H), 1.23-1.36(m, 3H), 1.65-1.80(m, 2H), 1.82-2.13(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.76-2.92(m, 2H), 3.82-3.91(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.55(dd, J=10, 7.6Гц, 1H), 6.93(s, 1H), 6.99-7.04(m, 4H), 7.22-7.26(m, 3H), 7.74-7.77(m, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 16.8 хвилин (Приклад 52) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

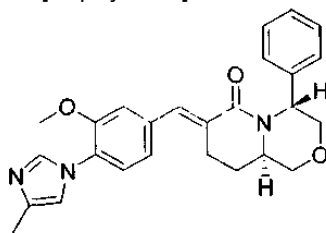
1.01(d, J=6.4Гц, 3H), 1.23-1.36(m, 3H), 1.65-1.80(m, 2H), 1.82-2.13(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.76-2.92(m, 2H), 3.82-3.91(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.55(dd, J=10, 7.6Гц, 1H), 6.93(s, 1H), 6.99-7.04(m, 4H), 7.22-7.26(m, 3H), 7.74-7.77(m, 1H).

[0269]

Приклад 53

Синтез (E)-(4R,9aR)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-фенілгексагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

[Формула 39]



[0270]

Синтез (4R,9aR)-4-фенілгексагідропіrido [2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Розчин (S)-1-[(R)-2-гідрокси-1-фенілетил]-6-оксопіперидин-2-карбонітрилу (400мг), відомої документально описаної сполуки (див. European Journal of Organic Chemistry, 2004. vol.23, p.4823-4829) у насиченій соляній кислоти з етанолом (7мл) перемішують при кімнатній температурі дві доби. Насичений розчин бікарбонату натрію та хлороформ додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 452мг сирої ефірної сполуки. Борогідрид натрію (440мг) додають до розчину одержаної сирої ефірної сполуки (452мг) у метанолі (10мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину 50 хвилин, а потім при кімнатній температурі 30 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 166мг діальної сполуки. Триетиламін (145мкл) та р-толуолсульфонілхлорид (99.1мг) додають до роз-

чину одержаної діальної сполуки (108мг) у метиленхлориді (4.0мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Реакційний розчин додають по краплинах до розчину трет-бутоксиду калію (97.2мг) у ТГФ (4.0мл) при охолодженні до криги. Потім трет-бутоксид калію (194мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі три години 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етил ацетат-метанол), одержуючи 23.3мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.28-1.38(m, 1H), 1.57-1.68(m, 1H), 1.79-1.87(m, 2H), 2.36-2.46(m, 1H), 2.51-2.58(m, 1H), 3.27(dd, J=11.2, 11.2Гц, 1H), 3.57-3.64(m, 1H), 3.83-3.87(m, 2H), 4.49(d, J=11.2Гц, 1H), 5.80(d, J=3.2Гц, 1H), 7.24-7.36(m, 3H), 7.51-7.53(m, 2H).

[0271]

Синтез (E)-(4R,9aR)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-фенілгексагідропіrido [2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

LDA (1.5M розчину ТГФ, 118мкл) додають до розчину (4R,9aR)-4-фенілгексагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону (27.3мг) у ТГФ (2.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (33.3мг) у ТГФ (1.0мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують при 0°C 35 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол) здержуючи 37.1мг спиртової сполуки. Розчин одержаної спиртової сполуки (37.1мг) у метиленхлориді (2.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (69.3мкл) та метансульфонілхлорид (19.2мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 45 хвилин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 160мг) та метанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 14.5мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

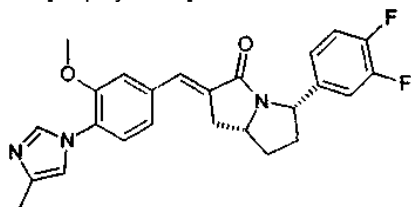
1.39-1.49(m, 1H), 1.83-1.94(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.42-2.50(m, 1H), 2.97-3.03(m, 1H), 3.31(t, J=11.2Гц, 1H), 3.74-3.82(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.86-3.95(m, 2H),

4.54(d, J=11.2Гц, 1H), 5.92(brd, J=3.2Гц, 1H), 6.91-7.01(m, 3H), 7.21-7.39(m, 4H), 7.58-7.61(m, 2H), 7.71-7.74(m, 1H), 7.83(m, 1H).

[0272]

Приклад 54

Синтез (Е)-(5S,7aR)-5-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіролідін-3-ону
[Формула 40]



Синтез етил (R)-2-трет-бутоксикарбоніламіл-5-(3,4-дифторфеніл)-5-оксолентаноату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (6.0г) у тетрагідрофурані (100мл) додають по краплинах 3,4-дифторфенілмагнійбромід (0.5M розчин у тетрагідрофурані; 50мл) при -40°C протягом 10 хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі від -40°C до 0°C дві години. Воду додають до розчину малими порціями, після чого розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 8.3г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 394 [M⁺+Na]

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.28(t, J=7.6Гц, 3H), 1.42(s, 9H), 2.00-2.13(m, 1H), 2.25-2.40(m, 1H), 2.95-3.15(m, 2H), 4.21(q, J=7.6Гц, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 5.10-5.20(m, 1H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.70-7.83(m, 2H).

[0273]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(3,4-дифторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти

Розчин 4N соляної кислоти у етилацетаті (95.8мл) додають по краплинах до розчину етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламіл-5-(3,4-дифторфеніл)-5-оксопентаноату (8.3г) в етилацетаті (93.4мл) при кімнатній температурі, розчин перемішують при кімнатній температурі чотири години. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 7.5г жовтої олії. Сирий продукт розчиняють в етилацетаті (100мл). Насичений розчин бікарбонату натрію (100мл) додають туди по краплинах, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 5.1г рожевої олії. Паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 900мг) додають до розчину одержаної рожевої олії в етилацетаті (70мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню чотири години. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тис-

ком, одержуючи 5.1г жовтої олії. Третиламін (7.48мл) та ді-трет-бутилдкарбонат (7.04г) додають до розчину одержаної жовтої олії у ДМФ (80мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 5.9г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 378 [M⁺+Na].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.19 та 1.41(s, 9H), 1.30-1.49(m, 3H), 1.80-1.95(m, 1H), 1.95-2.10(m, 1H), 2.15-2.40(m, 2H), 4.27(q, J=7.6Гц, 2H), 4.34 та 4.71(t, J=7.6Гц, 1H), 4.40-4.50 та 4.35-4.97(m, 1H), 7.05-7.15(m, 1H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.46-7.55(m, 1H).

[0274]

Синтез трет-бутил(Е)-(2S,5R)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(2-метоксикарбонілвініл)піролідін-1-карбоксилату

Борогідрид літію (1.45г) додають до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(3,4-дифторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти (5.9г) у тетрагідрофурані (50мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.9г спиртової сполуки. DMSO (1.32мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (1.6мл) у діхлорметані (50мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при той самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки (3.9г) у діхлорметані (20мл) додають по краплинах до розчину при -60°C, реакційний розчин перемішують при той самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (13мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.9г альдегідної сполуки. Гідрид натрію (60% олія, 0.754г) додають до розчину триметилфосфонацетату (3.43г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин додають до розчину альдегідної сполуки (3.9г) у ДМФ (10мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 4.5г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні. ESI-MS; m/z 390 [M⁺+Na].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.10-1.50(m, 9H), 1.77-1.93(m, 2H), 2.08-2.20(m, 1H), 2.22-2.36(m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.40-4.66(m, 1H), 4.66-4.94(m, 1H), 6.03(d, J=14.4Гц, 1H), 6.90-7.16(m, 4H).

[0275]

Синтез трет-бутил(2S,5R)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(2-метоксикарбонілетил)піролідін-1-карбоксилату

Паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 900мг) додають до розчину трет-бутил(E)-(2S,5R)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(2-метоксикарбонілвініл)піролідін-1-карбоксилату (4.5г) в етилацетаті (100мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі 2.5 години. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи

4.1г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 392 [M^+ +Na].

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.10-1.50(m, 9H), 1.60-1.70(m, 1H), 1.70-1.93(m, 2H), 1.94-2.06(m, 1H), 2.16-2.32(m, 2H), 2.36-2.50(m, 2H), 3.70(s, 3H), 3.98(s, 1H), 4.60-4.93(m, 1H), 6.90-7.14(m, 3H).

[0276]

Синтез (5S,7aR)-5-(3,4-дифторфеніл)гексагідропіролідін-3-ону

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (10мл) додають до розчину трет-бутил(2S,5R)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(2-метоксикарбонілетил)піролідін-1-карбоксилату (1.5г) в етилацетаті (10мл), а реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.5г жовтої олії. Сирий продукт розчиняють в етанолі (10мл). 5N розчин гідроксиду натрію (10мл) додають туди, реакційний розчин перемішують при 50°C одну годину. Реакційний розчин охолоджують до 0°C та нейтралізують 5N соляною кислотою. розчин концентрують під зниженим тиском, осад суспендують у діхлорметані (20мл). Тіонілхлорид (2.5мл) додають туди, реакційний розчин перемішують при 50°C одну годину. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад суспендують у діхлорметані (10мл), потім додають 5N розчин гідроксиду натрію (15мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин, а потім виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 770мг цільової сполуки.

Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 238 [M^+ +H].

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.55-1.70(m, 1H), 1.85-2.10(m, 3H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.50-2.70(m, 1H), 2.57(dd, J=8.8, 16.8Гц, 1H), 2.70-2.35(m, 1H), 4.03-4.18(m, 1H), 4.61(d, J=9.2Гц, 1H), 6.89-7.02(m, 2H), 7.07-7.15(m, 1H).

[0277]

Синтез діетил[(5S,7aR)-5-(3,4-дифторфеніл)-3-оксогексагідропіролідін-2-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.162мл) додають до розчину (5S,7aR)-5-(3,4-дифторфеніл)гексагідропіролідін-3-ону (200мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.430мл) у діхлорметані (5мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (289мг) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при той самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 320мг йодної сполуки. Розчин одержаної йодної сполуки (320мг) у триетилфосфіті (5мл) перемішують при 130°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 400мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 374 [M^+ +H].

[0278]

Синтез (E)-(5S,7aR)-5-(3,4-дифторфеніл)-2-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіролідін-3-ону

Гідроксид літію (56.8мг) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (170мг) та діетил[(5S,7aR)-5-(3,4-дифторфеніл)-3-оксогексагідропіролідін-2-іл]фосфонат у, одержаною вище (400мг), у тетрагідрофурані (1мл) - етанолі (4мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину бікарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат) одержуючи 250мг сирої цільової сполуки.

Одержану сирю сполуку (20мг) переочищують у препаративній оптичній колонці (CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см), етанол-гексан), одержуючи 8.4мг цільової сполуки.

Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 436 [M^+ +H].

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

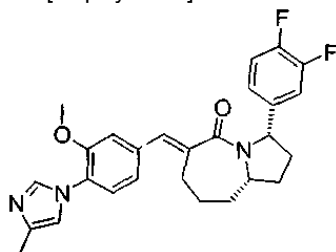
1.70-1.84(m, 1H), 2.11(dd, J=7.2, 12.8Гц, 1H), 2.18(quint, J=6.0Гц, 1H), 2.32(s, 3H), 2.60-2.76(m, 1H), 2.93 (ddd, J=3.6, 6.8, 16.4Гц, 1H), 3.40(ddd, J=2.0, 5.6, 16.4Гц, 1H), 3.89(s, 3H), 4.06-4.16(m, 1H), 4.79(d, J=9.2Гц, 1H), 6.92-7.04(m, 3H), 7.09(d, J=1.2Гц, 1H), 7.10-7.18(m, 2H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.28(d, J=3.0Гц, 1H), 7.76(d, J=1.2Гц, 1H).

[0279]

Приклад 55

Синтез (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропірол[1,2-a]азепин-5-ону

[Формула 41]



Синтез трет-бутил (2S,5S)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-[(E)-4-метоксикарбоніл-3-бутенил]піролідін-1-кабоксилату

Розчин трет-бутил(2S,5R)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(2-метоксикарбонілетил)піролідін-1-карбоксилату (2.2г) у тетрагідрофурани (20мл) додають по краплинах до розчину алюмогідриду літію (0.295г) у тетрагідрофурани (20мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при той самій температурі 30 хвилин. Воду (0.3мл), 15% розчин гідроксиду натрію (0.3мл) та воду (0.9мл) послідовно додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилин. Потім неорганічну сіль видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують, одержуючи 2.0г спиртової сполуки. DMSO (0.753мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (0.91мл) у діхлорметан (30мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при той самій температурі три хвилини. Розчин одержаної спиртової сполуки (2.0г) у діхлорметані (10мл) додають по краплинах до реакційного розчину при -60°C, реакційний розчин перемішують при той самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (6.9мл) додають по краплинах до реакційного розчину, який далі перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.0г альдегідної сполуки. Гідрід натрію (60% олія, 0.306г) додають до розчину триметилфосфонацетату (1.39г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин додають до розчину одержаної альдегідної сполуки (2.0г) у ДМФ (10мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.7г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 418[M⁺+Na].

[0280]

Синтез трет-бутил(2S,5S)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(4-метоксикарбонілбутил)піролідін-1-карбоксилату

Паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 0.492г) додають до розчину трет-бутил (2S,5S)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-[(E)-4-метоксикарбоніл-3-бутенил]піролідін-1-карбоксилату (1.7г) в етилацетаті (60мл), реакційний розчин перемішують в

атмосфері водню при кімнатній температурі дві години. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.7г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 420 [M⁺+Na].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.00-1.88(m, 16H), 1.90-2.10(m, 2H), 2.20-2.33(m, 1H), 2.36(t, J=7.2Гц, 2H), 3.67(s, 3H), 3.80-4.00(m, 1H), 4-50-4.90(m, 1H), 6.89-6.96(m, 1H), 6.37-7.13(m, 3H).

[0281]

Синтез (3S,9aS)-3-(3,4-дифторфеніл)октагідропірол[1,2-а]азепін-5-ону

Трет-бутил(2S,5S)-2-(3,4-дифторфеніл)-5-(4-метоксикарбонілбутил)піролідін-1-карбоксилат (1.7г) розчиняють у етилацетаті (10мл). Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (17мл) додають туди, реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.5г жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 298 [M⁺+H].

Сирий продукт (1.5г) розчиняють в етанолі (10мл). 5N розчин гідроксиду натрію(20мл) додають туди, реакційний розчин перемішують при 53°C одну годину. Реакційний розчин охолоджують до 0°C та нейтралізують 5N соляною кислотою. розчин концентрують під зниженим тиском, осад суспендують у діхлорметані (20мл). Тіонілхлорид (4.0мл) додають, туди, реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад суспендують у діхлорметані (10мл), потім додають 5N розчин гідроксиду натрію (15мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин, а потім виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.75г цільової сполуки.

Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 266 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.46-1.74(m, 4H), 1.86-2.22(m, 6H), 2.43-2.53(m, 1H), 2.66(dd, J=7.2, 14.4Гц, 1H), 3.76-3.88(m, 1H), 5.25(d, J=7.6Гц, 1H), 6.93-6.99(m, 1H), 7.00-7.13(m, 2H).

[0282]

Синтез діетил[(3S,9aS)-3-(3,4-дифторфеніл)-5-оксооктагідропірол[1,2-а]азепін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.164мл) додають до розчину (3S,9aS)-3-(3,4-дифторфеніл)октагідропірол[1,2-а]азепін-5-ону (0.225г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.435мл) у діхлорметані (5.36мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (0.291г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при той самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом,

сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.33г йодної сполуки. Розчин одержаної йодної сполуки (0.33г) у триетилфосфіті (7мл) перемішують при 130°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.52г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 402 [$M^+ + H$].

[0283]

Синтез (E)-(3S,9aS)-3-(3,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідропірол[1,2-a]азепин-5-ону

Гідроксид літію (0.0668г) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (0.20г) та діетил[(3S,9aS)-5-(3,4-дифторфеніл)-5-оксооктагідропірол[1,2-a]азепин-6-іл]фосфонат у, одержаного вище (0.52г), у тетрагідрофурані (1мл) - етанолі (4мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину бікарбонату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.223г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 464 [$M^+ + H$]

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

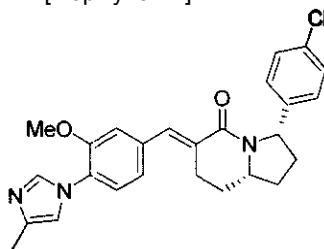
1.70-2.40(m, 9H), 2.31(s, 3H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.85(s, 3H), 3.84-3.98(m, 1H), 5.28-5.34(m, 1H), 6.92-6.96(m, 1H), 6.98-7.18(m, 6H), 7.25(d, J=7.6Гц, 1H), 7.71(d, J=1.6Гц, 1H).

[0284]

Приклад 56

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(4-хлорфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 47]



Синтез етил (R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(4-хлорфеніл)-5-оксопентоату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (CAS No.128811-48-3; 4.0г) у тетрагідрофурані (100мл) додають по краплинах 4-хлорфенілмагнійбромід (1.0M розчин у діетилетері; 17.1мл) при -40°C протягом 20 хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі від -40°C до 0°C одну годину. Воду додають до розчину малими порціями при 0°C, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 3.3г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

одержуючи 5.6г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 392 [$M^+ + Na$].

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.28(t, J=7.2Гц, 3H), 1.42(s, 9H), 2.00-2.50(m, 2H), 2.95-3.20(m, 2H), 4.10-4.50(m, 2H), 4.10-5.20(m, 2H), 7.41-7.47(m, 2H), 7.86-7.92(m, 2H).

[0285]

Синтез етил(R)-5-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (30мл) додають по краплинах до розчину етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(4-хлорфеніл)-5-оксопентоату (5.6г) в етилацетаті (30мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 5.0г жовтої олії. Насичений розчин бікарбонату натрію (100мл) додають по краплинах до розчину сирого продукту в етилацетаті (100мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.5г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 525 [$2M^+ + Na$].

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.32(t, J=7.2Гц, 3H), 2.18-2.43(m, 2H), 2.90-3.03(m, 1H), 3.05-3.20(m, 1H), 4.25(q, J=7.2Гц, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 7.36-7.41(m, 2H), 7.79-7.85(m, 2H).

[0286]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(4-хлорфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти

Борогідрид натрію (1.05г) додають до розчину етил (R)-5-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату (3.5г) у метанолі (80мл) - оцтовій кислоті (20мл) при -45°C протягом п'яти хвилин. Реакційний розчин перемішують при температурі від -4 5°C до 0°C три години. Розчин дінатрійгидрофосфату додають до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин, органічний розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають розчином бікарбонату натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.6г жовтої олії. Триетиламін (7.49мл) та ді-трет-бутилдикарбонат (3.76г) додають до розчину одержаної олії у діхлорметані (50мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 3.3г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 376 [$M^+ + Na$].

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.17 та 1.41(s, 9H), 1.26-1.38(m, 3H), 1.84-2.10(m, 2H), 2.16-2.36(m, 2H), 4.20-4.30(m, 2H), 4.30-5.00(л, 2H), 7.25-7.35(m, 2H), 7.45-7.60(m, 2H).

[0287]

Синтез трет-бутил(2S,5R)-2-(4-хлорфеніл)-5-((E)-2-метоксикарбонілвініл)піролідін-1-карбоксилату

Борогідрид літію (813мг) додають до розчину 1-трет-бутилефіру-2-етилефіру (2R,5S)-5-(4-хлорфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти (3.3г) у тетрагідрофурані (53мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.0г спиртової сполуки у вигляді жовтої олії. DMSO (1.09мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (1.24мл) у діхлорметані (40мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки (3.0г) у діхлорметані (20мл) додають по краплинах при -60°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (10.7мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.0г альдегідної сполуки у вигляді жовтої олії. Гідрид натрію (60% олія, 0.579г) додають до розчину триметилфосфонацетату (2.63г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Цей розчин додають до розчину альдегіду (3.0г) у ДМФ (10мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 2.8г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+Na].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.00-1.50(m, 9H), 1.75-1.95(m, 2H), 2.05-2.20(m, 1H), 2.20-2.35(m, 1H), 3.77(s, 3H), 4.30-5.00(m, 2H), 5.95-5.10(m, 1H), 6.95-7.05(m, 1H), 7.13(d, J=8.4Гц, 2H), 7.30(d, J=8.4Гц, 2H).

[0288]

Синтез метил (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноіл)-5-(4-хлорфеніл)піролідін-2-іл]акрилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (19.4мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил(2S,5R)-2-(4-хлорфеніл)-5-((E)-2-метоксикарбонілвініл)піролідін-1-карбоксилату (2.8г) в етилацетаті (5мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.5г жовтої твердої маси.

Діетилціанофосфонат (1.97мл) додають по краплинах до розчину одержаної жовтої твердої маси (2.5г), вінілоцтової кислоти (1.1мл) та триетиламіну (3.63мл) у ДМФ (40мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі дві години. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт послідовно промивають розчином 1N соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, а потім сушать над безводним сульфатом магнію і концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 2.2г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 334 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.30-3.20(m, 6H), 3.7 6 та 3.7 9(s, 3H), 4.60-5.20(m, 4H), 5.70-6.20(m, 2H), 6.90-7.40(m, 5H).

[0289]

Синтез (3S, 8aR)-3-(4-хлорфеніл)-2,3,6,8а-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (559мг) додають до розчину метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноіл)-5-(4-хлорфеніл)піролідін-2-іл]акрилату (2.2г) у діхлорметані (100мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту п'ять годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетиламін (4мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.3г цільової сполуки у вигляді коричневої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.70-1.90(m, 2H), 2.05-2.15(m, 1H), 2.25-2.45(m, 1H), 2.90-3.05(m, 2H), 4.20-4.35(m, 1H), 5.10(d, J=8.8Гц, 1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.06-6.12(m, 1H), 7.00-7.08(m, 2H), 7.20-7.28(m, 2H).

[0290]

Синтез (3S,8aS)-3-(4-хлорфеніл)гексагідріндолізін-5-ону

Оксид платини (151мг) додають до розчину (3S,8aR)-3-(4-хлорфеніл)-2,3,6,8а-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону (1.3г) у метанолі (50мл), реакційний розчин перемішують з атмосфері водню при кімнатній температурі п'ять годин. Оксид платини видаляють з реакційного розчину фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.0г цільової сполуки у вигляді коричневої твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.90(m, 4H), 1.90-2.10(m, 2H), 2.15-2.50(m, 4H), 3.52-3.65(m, 1H), 5.08(d, J=8.8Гц, 1H), 7.0 6(d, J=8.4Гц, 2H), 7.25(d, J=8.4Гц, 2H).

[0291]

Синтез діетил[(3S,8aR)-3-(4-хлорфеніл)-5-оксооктагідріндолізін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.763мл) додають по краплинах до розчину (3S,8aS)-3-(4-хлорфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (1.0г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (2.05мл) у діхлорметані (40мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (1.36г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при той самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи йодну сполуку.

Розчин одержаної йодної сполуки у триетилфосфіті (20мл) перемішують при 13 3°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.5г цільової сполуки. Характеристики сполук наступні.

ESI-MS; m/z 386 [M⁺+H].

[0292]

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(4-хлорфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

Гідроксид літію (355мг) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (875мг) and діетил[(3S,3aR)-3-(4-хлорфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату (2.5г) у тетрагідрофурані (8мл) - етанолі (30мл), реакційний розчин перемішують із струшуванням при кімнатній температурі п'ять годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат) одержуючи 1.43г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

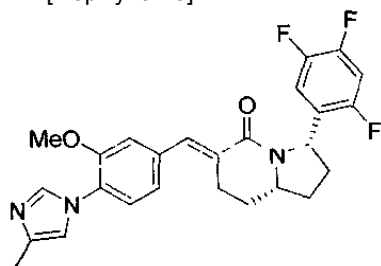
1.66-1.88(m, 3H), 2.02-2.12(m, 1H), 2.26-2.40(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.68-2.82(m, 1H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.76-3.90(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.20(d, J=8.8Гц, 1H), 6.94(s, 1H), 7.02-7.16(m, 2H), 7.12(d, J=8.4Гц, 2H), 7.20-7.34(m, 1H), 7.28(d, J=8.4Гц, 2H), 7.72(d, J=1.6Гц, 1H), 7.76(d, J=2.0Гц, 1H).

[0293]

Приклад 57

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 43]



Синтез етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(2,4,5-трифторфеніл)-5-оксопентоату

До суспензії магнію (0.4 52г) у тетрагідрофурані (20мл) додають по краплинах 1-бром-2,4,5-трифторбензол (2.2мл) при 55°C протягом 15 хвилин, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Цей розчин додають по краплинах до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбоненої кислоти (4.0г) у тетрагідрофурані (25мл) при -40°C протягом 10 хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі від -4°C до 0°C одну годину. Воду додають до розчину малими порціями при 0°C, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 4.5г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.29(t, J=7.2Гц, 3H), 1.42(s, 9H), 1.90-2.10(m, 1H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.90-3.20(m, 2H), 4.21(q, J=7.2Гц, 2H), 4.20-4.50(m, 1H), 5.00-5.20(m, 1H), 6.95-7.05(m, 1H), 7.70-7.80(m, 1H).

[0294]

Синтез етил (R)-5-(2,4,5-трифторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (20мл) додають по краплинах до розчину етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(2,4,5-трифторфеніл)-5-оксопентоату (4.5г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують одну годину при кімнатній температурі. Реакційний розчин сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи 4.0г жовтої олії. Насичений розчин бікарбонату натрію (30мл) додають по краплинах до розчину сирого продукту в етилацетаті (20мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.8г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 272 [M⁺+H].

[0295]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(2,4,5-трифторфеніл)піролідін-1,2-дикарбоненої кислоти

10% паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 0.95г) додають до розчину етил (R)-5-(2,4,5-трифторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату (2.8г) в етилацетаті (50мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі шість годин. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією, а потім фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.8г відновленої сполуки. Триетиламін (2.13мл) та ді-трет-бутилдкарбонат (2.67г) додають до розчину одержаної відновленої сполуки у ДМО (30мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після

чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат) одержуючи 4.2г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.23 та 1.43(s, 9H), 1.20-1.50(m, 3H), 1.82-2.08(m, 2H), 2.18-2.44(m, 2H), 4.15-4.40(m, 2H), 4.15-5.30(m, 2H), 6.80-6.95(m, 1H), 7.85-8.05(m, 1H).

[0296]

Синтез трет-бутил(2S,5R)-2-(2,4,5-трифтоофеніл)-5-((E)-2-метоксикарбонілвініл)піролідін-1-карбоксилату

Борогідрид літію (0.863г) додають до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R, 5S)-5-(2,4,5-трифторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти (4.2г) у тетрагідрофурані (40мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.3г спиртової сполуки у вигляді жовтої олії. DMSO (1.35мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (1.63мл) у діхлорметані (40мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при той самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки (3.3г) у діхлорметані (10мл) додають по краплинах thereto at -60°C, and реакційний розчин перемішують при той самій температурі 15 хвилини. Триетиламін (11.2мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилини. Реакційний розчин виливають до вода, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.3г альдегідної сполуки у вигляді жовтої олії. Гідрид натрію (60% олії, 0.460г) додають до розчину триметилфосфонацетату (2.19г) у ДМО (30мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилини. Цей розчин додають до розчину альдегіду (3.3г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат) одержуючи 3.3г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.00-1.50(m, 9H), 1.8 3-1.90(m, 2H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.30-2.45(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4-30-5.20(m, 2H), 5.95-6.15(m, 1H), 6.85-7.15(m, 3H).

[0297]

Синтез метил (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(2,4,5-трифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату

Розчин 4M соляної кислоти в етилацетаті (17.8мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил (2S,5R)-2-(2,4,5-трифторфеніл)-5-((E)-2-метоксикарбонілвініл)піролідін-1-карбоксилату (3.3г) в етилацетаті (20мл) при тій самій температурі, реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилини. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.7г жовтої твердої маси.

Діетилціанофосфонат (2.22мл) додають по краплинах до розчину одержаної жовтої твердої маси (2.7г), вінілоцтової кислоти (1.23мл) та триетиламіну (4.07мл) у ДМФ (30мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі дві години. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N розчином соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, а потім сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 2.2г цільової сполуки у вигляді жовтої олії, Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 354 [M⁺+H].

[0298]

Синтез (3S,8aR)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (0.424г) додають до розчину метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(2,4,5-трифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату (2.2г) у діхлорметані (40мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту п'ять годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетиламін (8мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилини. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.0г цільової сполуки у вигляді коричневої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 268 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.68-1.82(m, 1H), 1.86(dd, J=6.0, 12.8Гц, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.30-2.43(m, 1H), 2.90-3.08(m, 2H), 4.20-4.35(m, 1H), 5.31(d, J=9.2Гц, 1H), 6.00-6.15(m, 2H), 6.65-6.7 5(m, 1H), 6.85-6.95(m, 1H).

[0299]

Синтез (3S,8aS)-3-(2,4,5-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини (84.9мг) додають до розчину (3S,8aR)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону (1.0г) у метанолі (30мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі чотири години. Оксид платини з реакційного розчину видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.75г цільової сполуки у вигляді коричневої твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 270 [M⁺+H].

[0300]
Синтез діетил[(3S,3aR)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.476мл) додають по краплинах до розчину (3S,8aS)-3-(2,4,5-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (0.75г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (1.39мл) у діхлорметані (20мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (0.85г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.1г йодної сполуки.

Розчин йодної сполуки (1.1г) у триетилфосфіті (6мл) перемішують при 130°C одну годину. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.0г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 406 [M⁺+H].

[0301]
Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

Гідроксид літію (0.265г) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (0.60г) та діетил[(3S,8aR)-3-(2,4,5-трифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату (2.0г) у тетрагідрофурані (4мл) - етанолі (16мл), реакційний розчин перемішують з струшуванням при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.97г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H].

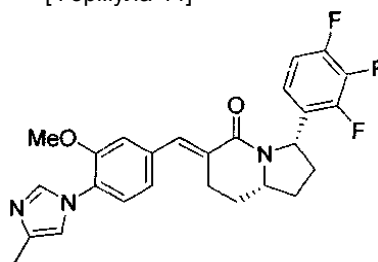
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):
1.60-1.83(m, 2H), 1.83-1.94(m, 1H), 2.00-2.18(m, 1H), 2.25-2.40(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.68-2.84(m, 1H), 3.12-3.23(m, 1H), 3.74-3.90(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.39(d, J=8.8Гц, 1H), 6.74-6.88(m, 1H), 6.88-7.00(m, 2H), 7.06(s, 1H), 7.09(d, J=8.0Гц, 1H), 7.24-7.34(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.70(s, 1H).

[0302]

Приклад 58

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 44]



Синтез етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(2,3,4-трифторфеніл)-5-оксопентаноату

До суспензії магнію (0.452г) у тетрагідрофурані (20мл) додають по краплинах 1-бром-2,3,4-трифторбензол (2.21мл) при 55°C протягом 15 хвилин, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Цей розчин додають по краплинах до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (4.0г) у тетрагідрофурані (25мл) при -40°C протягом 10 хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі від -40°C до 0°C одну годину. Воду додають до розчину малими порціями при 0°C, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 4.2г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.29(t, J=7.2Гц, 3H), 1.42(s, 9H), 1.95-2.20(m, 1H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.95-3.20(m, 2H), 4-22(q, J=7.2Гц, 2H), 4.20-4.50(m, 1H), 5.05-5.25(m, 1H), 7.00-7.15(m, 1H), 7.60-7.75(m, 1H).

[0303]

Синтез етил(R)-5-(2,3,4-трифторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (20мл) додають по краплинах до розчину етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(2,3,4-трифторфеніл)-5-оксопентаноату (4.2г) в етилацетаті (15мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують одну годину при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 4.5г жовтої олії. Насичений розчин бікарбонату натрію (30мл) додають по краплинах до розчину сирого продукту в етилацетаті (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.7г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 272 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.32(t, J=7.2Гц, 3H), 2.18-2.30(m, 1H), 2.32-2.44(m, 1H), 2.98-3.10(m, 1H), 3.12-3.24(m, 1H), 4.25(q, J=7.2Гц, 2H), 4.85-4.90(m, 1H), 6.95-7.05(m, 1H), 7.25-7.85(m, 1H).

[0304]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(2,3,4-трифторфеніл)піролідин-1,2-дикарбонової кислоти

Паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 0.44г) додають до розчину етил(R)-5-(2,3,4-трифторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату (2.2г) в етилацетаті (132мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі 12 годин. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією, а потім фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.20г відновленої сполуки. Триетиламін (5.23мл) та ді-трет-бутилдікарбонат (2.80г) додають до розчину одержаної відновленої сполуки у ДМФ (30.3мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 4.2г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.22 та 1.53(s, 9H), 1.18-1.48(m, 3H), 1.85-2.08(m, 2H), 2.20-2.44(m, 2H), 4.26(q, J=7.2Гц, 2H), 4.25-5.25(m, 2H), 6.90-7.05(m, 1H), 7.70-7.90(m, 1H).

[0305]

Синтез метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(2,3,4-трифторфеніл)піролідин-2-іл]акрилату

Борогідрид літію (0.863г) додають до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(2,3,4-трифторфеніл)піролідин-1,2-дикарбонової кислоти (4.2г) у тетрагідрофурані (40мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 4 години. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.3г спиртової сполуки у вигляді жовтої олії. DMSO (1.12мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (1.26мл) у діхлорметані (40мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки (3.3г) у діхлорметані (10мл) додають по краплинах при -60°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилини. Триетиламін (8.78мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилини. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.3г альдегідної сполуки у вигляді жовтої олії. Гідрид натрію (60% олії, 0.460г) додають до розчину триметилфосфонацетату (2.19г) у ДМФ (30мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилини. Цей розчин додають до розчину альдегіду (3.3г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до води,

після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.8г трет-бутил(2S,5R)-2-(2,3,4-трифторфеніл)-5-[(E)-(2-метоксикарбонілвініл)]піролідин-1-карбоксилату у вигляді жовтої олії.

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (9.73мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил(2S,5R)-2-(2,3,4-трифторфеніл)-5-[(E)-(2-метоксикарбонілвініл)]піролідин-1-карбоксилату (1.8г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилини. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.8г жовтої твердої маси.

Діетилціанофосфонат (1.21мл) додають по краплинах до розчину одержаної жовтої твердої маси (1.8г), вінілоцтової кислоти (0.671мл) та триетиламіну (2.22мл) у ДМФ (30мл) при 0°C, і реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт послідовно промивають 1N розчином соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, а потім сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.2г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 354 [M⁺+H].

[0306]

Синтез (3S,8aR)-3-(2,3,4-трифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (0.231г) додають до розчину метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(2,3,4-трифторфеніл)піролідин-2-іл]акрилату (1.2г) у діхлорметані (20мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту п'ять годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетиламін (4мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилини. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.61г цільової сполуки у вигляді коричневої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 268 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.68-1.82(m, 1H), 1.87(dd, J=6.0, 12.8Гц, 1H), 2.10-2.18(m, 1H), 2.32-2.45(m, 1H), 2.90-3.10(m, 2H), 4.24-4.34(m, 1H), 5.33(d, J=8.8Гц, 1H), 5.96-6.06(m, 1H), 6.06-6.14(m, 1H), 6.56-6.65(m, 1H), 6.78-6.90(m, 1H).

[0307]

Синтез (3S,8aS)-3-(2,3,4-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини (0.0596г) додають до розчину (3S,8aR)-3-(2,3,4-трифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону (0.61г) у метанолі

(30.5мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі п'ять годин. Оксид платини з реакційного розчину видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.46г цільової сполуки у вигляді коричневої твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 270 $[M^+ + H]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.50-1.70(m, 2H), 1.74-1.90(m, 2H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.16-2.50(m, 4H), 3.55-3.70(m, 1H), 5.28(d, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.60-6.70(m, 1H), 6.70-6.95(m, 1H).

[0308]

Синтез діетил [(3S,8aR)-3-(2,3,4-трифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.316мл) додають по краплинах до розчину (3S,8aS)-3-(2,3,4-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (0.46г) та N,N,N',N'-тетраметилетиленадіаміну (0.877мл) у діхлорметані (11.5мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (0.563г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи 0.71г йодної сполуки.

Розчин одержаної йодної сполуки (0.71г) у триетилфосфіті (4мл) перемішують при 130°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури й концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.0г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 406 $[M^+ + H]$.

[0309]

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,3,4-трифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

Гідроксид літію (0.177г) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензалдегіду (0.40г) та діетил[(3S,8aR)-3-(2,3,4-трифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату (2.0г) у тетрагідрофурані (4мл) - етанолі (16мл), реакційний розчин перемішують з струшуванням при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.506г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 468 $[M^+ + H]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.64-1.82(m, 2H), 1.8 6-1.94(m, 1H), 2.08-2.16(m, 1H), 2.26-2.44(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.70-2.83(m, 1H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.76-3.88(m, 1H),

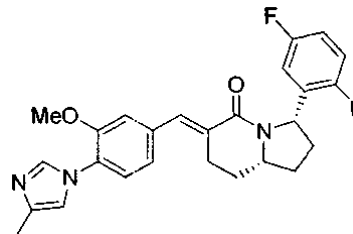
3.85(s, 3H), 5.41(d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.70-6.80(m, 1H), 6.84-6.96(m, 2H), 7.02-7.12(m, 2H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.76(d, $J=2.4$ Гц, 1H).

[0310]

Приклад 59

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 45]



Синтез етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(2,5-дифторфеніл)-5-оксопентаноату

До суспензії магнію (0.569г) у тетрагідрофурані (23мл) додають по краплинах 1-бром-2,5-дифторбензол (2.64мл) при 55°C протягом 15 хвилин, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Цей розчин додають по краплинах до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (5.0г) у тетрагідрофурані (25мл) при -40°C протягом 20 хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі від -4°C до 0°C одну годину. Воду додають до розчину малими порціями при 0°C, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 5.7г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії. Характеристики сполуки наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.20-1.46(m, 12H), 1.96-2.40(m, 2H), 2.95-3.20(m, 2H), 4.10-5.40(m, 4H), 6.80-7.60(m, 3H).

[0311]

Синтез етил (R)-5-(2,5-дифторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (25.9мл) додають по краплинах до розчину етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-5-(2,5-дифторфеніл)-5-оксопентаноату (5.7г) в етилацетаті (20.7мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують одну годину при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 6.0г жовтої олії. Насичений розчин бікарбонату натрію (30мл) додають по краплинах до розчину сирого продукту в етилацетаті (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 4.2г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 254 $[M^+ + H]$.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.32(t, J=7.2Гц, 3H), 2.16-2.30(m, 1H), 2.30-2.44(m, 1H), 2.98-3.12(m, 1H), 3.14-3.26(m, 1H), 4.25(q, J=7.2Гц, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 7.00-7.15(m, 2H), 7.70-7.80(m, 1H).

[0312]

Синтез метил(Е)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(2,5-дифторфеніл)піролідин-2-іл]акрилату

Борогідрид натрію (0.99г) додають до розчину етил-(R)-5-(2,5-дифторфеніл)-3,4-дигідро-2Н-пірол-2-карбоксилату (3.3г) у метанолі (40мл) - оцтовій кислоті (10мл) при -60°C протягом 15 хвилин. Реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C одну годину. Розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину. Суміш перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин, органічний розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад екстрагують етилацетатом, промивають розчином бікарбонату натрію, а потім сушать над безводним сульфатом магнію. Осад концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.3г жовтої олії. Триетиламін (7.06мл) та ді-трет-бутилдикарбонат (3.55г) додають до розчину одержаної олії у діхлорметані (50мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин вливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 4.2г 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1,2-дикарбонової кислоти у вигляді жовтої олії.

Борогідрид літію (1.03г) додають до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(2,5-дифторфеніл)піролідин-1,2-дикарбонової кислоти (4.2г) у тетрагідрофурані (40мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.2г спиртової сполуки у вигляді жовтої олії. DMSO (1.24мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (1.4мл) у діхлорметані (50мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки (3.3г) у діхлорметані (10мл) додають по краплинах при -60°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (9.12мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин вливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.4г альдегідної сполуки у вигляді жовтої олії. Гідрид натрію (60% олія, 0.524г) додають до розчину триметилфосфонацетату (2.58г) у ДМФ (30мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Цей розчин додають до розчину альдегіду (3.4г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі

одну годину. Реакційний розчин вливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 3.7г трет-бутил(2S,5R)-2-(2,5-дифторфеніл)-5-[(Е)-(2-метоксикарбонілвініл)]піролідин-1-карбоксилату у вигляді жовтої олії.

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (20мл) додають по краплинах до розчину одержаного ефіру (3.7г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.8г жовтої твердої маси. Діетилціанофосфонат (2.48мл) додають по краплинах до розчину одержаної жовтої твердої маси (3.3г), вінілоцтової кислоти (1.38мл) та триетиламіну (4.56мл) у ДМФ (37мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин вливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт послідовно промивають 1N розчином соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем, а потім сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 4.6г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 336[M⁺+H].

[0313]

Синтез (3S,8aR)-3-(2,5-дифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (0.594г) додають до розчину метил(Е)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(2,5-дифторфеніл)піролідин-2-іл]акрилату (4.6г) у діхлорметані (60мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту п'ять годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетиламін (8мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.3г цільової сполуки у вигляді коричневої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.68-1.83(m, 1H), 1.83(dd, J=6.0,12.8Гц, 1H), 2.06-2.20(m, 1H), 2.10-2.44(m, 1H), 2.90-3.10(m, 2H), 4.20-4.35(m, 1H), 5.36(d, J=8.8Гц, 1H), 6.00-6.20(m, 2H), 6.53-6.65(m, 1H), 7.80-6.90(m, 1H), 6.90-7.05(m, 1H).

[0314]

Синтез (3S,8aS)-3-(2,5-дифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини (0.127г) додають до розчину (3S,8aR)-3-(2,5-дифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону (1.3г) у метанолі (65мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі п'ять годин. Оксид пла-

тини з реакційного розчину видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.2г цільової сполуки у вигляді коричневої твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 252 [$M^+ + H$].

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.54-1.70(m, 2H), 1.74-1.90(m, 2H), 1.96-2.12(m, 2H), 2.12-2.50(m, 4H), 3.50-3.70(m, 1H), 5.31(d, $J=9.6$ Гц, 1H), 6.55-6.70(m, 1H), 6.80-6.90(m, 1H), 6.90-7.05(m, 1H).

[0315]

Синтез діетил[(3S,8aR)-3-(2,5-дифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.884мл) додають по краплинах до розчину (3S,8aS)-3-(2,5-дифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (1.2г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (2.46мл) у діхлорметані (30мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (1.58г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.8г йодної сполуки.

Розчин одержаної йодної сполуки (1.8г) у триетилфосфіті (9.0мл) перемішують при 130°C одну годину. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури й концентрують під зниженим тиском, одержуючи 4.1г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 388 [$M^+ + H$].

[0316]

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,5-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

Гідроксид літію (0.443г) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (1.0г) та діетил [(3S,8aR)-3-(2,5-дифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату (4.1г) у тетрагідрофурані (4мл) - етанолі (16мл), реакційний розчин перемішують з струшуванням при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.85г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії. Характеристики сполуки наступні.

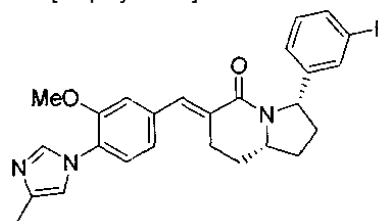
ESI-MS; m/z 450 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.64-1.94(m, 3H), 2.02-2.14(m, 1H), 2.28-2.42(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.70-2.84(m, 1H), 3.12-3.24(m, 1H), 3.76-3.90(m, 1H), 3.87(s, 3H), 5.44(d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.66-6.74(m, 1H), 6.84-6.94(m, 1H), 6.95(s, 1H), 6.97-7.08(m, 1H), 7.07(s, 1H), 7.08(d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.27(d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.73(s, 1H), 7.78(s, 1H).

[0317]

Приклад 60

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(3-фторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону
[Формула 46]



Синтез етил (R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(3-фторфеніл)-5-оксопентоату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (4.0г) у тетрагідрофурані (130мл) додають по краплинах 3-фторфенілмагнійбромід (1.0M розчин у тетрагідрофурані; 17.1мл) при -40°C протягом 10 хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі від -40°C до 0°C одну годину. Воду додають до розчину малими порціями при 0°C, після чого екстрагують реакційний розчин етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 5.5г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії. Характеристики сполуки наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.24-1.36(m, 3H), 1.38-1.46(s, 9H), 2.00-2.50(m, 2H), 2.95-3.20(m, 2H), 4.15-5.20(m, 4H), 6.90-7.80(m, 4H).

[0318]

Синтез етил(R)-5-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (25мл) додають по краплинах до розчину етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-5-(3-фторфеніл)-5-оксопентаноату (5.5г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 5.0г жовтої олії. Насичений розчин бікарбонату натрію (30мл) додають по краплинах до розчину сирого продукту в етилацетаті (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.5г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 236 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.32(t, $J=7.2$ Гц, 3H), 2.18-2.43(m, 2H), 2.90-3.03(m, 1H), 3.08-3.23(m, 1H), 4.25(q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 7.10-7.20(m, 1H), 7.38(dd, $J=8.0$, 14.0Гц, 1H), 7.55-7.70(m, 2H).

[0319]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(3-фторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти

Паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 0.50г) додають до розчину етил(R)-5-(3-фторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату (3.5г) в етилацетаті (50мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі чотири години. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією, а потім фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.5г відновленої сполуки. Триетиламін (7.51мл) та ді-трет-бутилдикарбонат (4.47г) додають до розчину одержаної відновленої сполуки у ДМФ (50мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 4.2г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.17 та 1.42(s, 9H), 1.20-1.48(m, 3H), 1.86-2.21(m, 2H), 2.16-2.33(m, 2H), 4.10-4.40(m, 2H), 4.25-5.05(m, 2H), 6.80-7.00(m, 1H), 7.20-7.40(m, 3H).

[0320]

Синтез трет-бутил (2S,5R)-2-(3-фторфеніл;-5-[(E)-(2-метоксикарбонілвиніл)]піролідін-1-карбоксилату

Борогідрид літію (1.03г) додають до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(3-фторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти (4.2г) у тетрагідрофурані (40мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.7г спиртової сполуки у вигляді жовтої олії. DMSO (1.42мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (1.61мл) у діхлорметані (80мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки (3.7г) у діхлорметані (10мл) додають по краплинах при -60°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (10.5мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи 3.8г альдегідної сполуки у вигляді жовтої олії. Гідрид натрію (60% олії, 0.524г) додають до розчину триметилфосфоацетату (2.82г) у ДМФ (25мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Цей розчин додають до розчину альдегіду (3.8г) у ДМФ (25мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над

безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат) одержуючи 4.0г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР(CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.00-1.50(m, 9H), 1.80-1.94(m, 2H), 2.08-2.20(m, 1H), 2.26-2.36(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.20-5.00(m, 2H), 5.95-6.15(m, 1H), 6.80-7.35(m, 5H).

[0321]

Синтез метил (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(3-фторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (32.1мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил:

(2S,5R)-2-(3-фторфеніл)-5-[(E)-(2-метоксикарбонілвиніл)]піролідін-1-карбоксилату (4.0г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.8г жовтої твердої маси.

Діетилціанофосфонат (2.81мл) додають по краплинах до розчину одержаної жовтої твердої маси (3.8г), вінілоцтової кислоти (1.56мл) та триетиламіну (5.17мл) у ДМФ (40мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі дві години. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт послідовно промивають 1N розчином соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, а потім сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 2.7г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 318[M⁺+H].

[0322]

Синтез (3S,8aR)-3-(3-фторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (0.304г) додають до розчину метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(3-фторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату (1.2г) у діхлорметані (40мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту п'ять годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетиламін (4мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.60г цільової сполуки у вигляді коричневої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 232 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.78-1.92(m, 2H), 2.04-2.14(m, 1H), 2.30-2.43(m, 1H), 2.94-3.02(m, 2H), 4.25-4.35(m, 1H), 5.12(d, J=8.8Гц, 1H), 5.95-6.08(m, 1H), 6.06-6.15(m, 1H), 6.75-6.85(m, 1H), 6.85-6.95(m, 2H), 7.20-7.30(m, 1H).

[0323]

Синтез (3S,8aS)-3-(3-фторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини (0.0786г) додають до розчину (3S,8aR)-3-(3-фторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону (0.60г) у метанолі (30мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі п'ять годин. Оксид платини з реакційного розчину видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.560г цільової сполуки у вигляді коричневої твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 234 $[M^+H]$, 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.54-1.88(m, 4H), 1.94-2.10(m, 2H), 2.14-2.50(m, 4H), 3.54-3.66(m, 1H), 5.00(d, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.76-6.84(m, 1H), 6.84-6.96(m, 2H), 7.20-7.30(m, 1H).

[0324]

Синтез діетил[(3S,8aR)-3-(3-фторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.444мл) додають по краплинах до розчину (3S,8aS)-3-(3-фторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (0.539г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (1.20мл) у діхлорметані (27мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (0.792г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.85г йодної сполуки.

Розчин одержаної йодної сполуки (0.85г) у триетилфосфіті (10мл) перемішують при 130°C одну годину. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури й концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.9г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 370 $[M^+H]$.

[0325]

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(3-фторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

Гідроксид літію (0.217г) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (0.49г) та діетил[(3S,8aR)-3-(3-фторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату (1.9г) у тетрагідрофурани (4мл) - етанолі (16мл), реакційний розчин перемішують з струшуванням при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат) одержуючи 0.76г цільової, сполуки у вигляді безбарвної твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 432 $[M^+H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

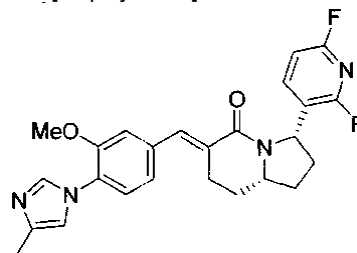
1.70-1.90(m, 3H), 2.02-2.12(m, 1H), 2.26-2.40(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.70-2.82(m, 1H), 3.12-3.22(m, 1H), 3.76-3.90(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.22(d, $J=8.8$ Гц, 1H), 6.84-7.00(m, 2H), 6.94(s, 1H), 6.99(d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.05(s, 1H), 7.08(d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.24-7.36(m, 2H), 7.72(d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.77(d, $J=2.4$ Гц, 1H).

[0326]

Приклад 61

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 47]



Синтез етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-5-оксопентаноату

До розчину діізопропіламіну (0.653мл) у тетрагідрофурани (30мл) додають п-бутиллітій (1.57M розчин у гексані, 2.97мл) при -78°C протягом п'яти хвилин, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 20 хвилин. 2,6-дифторпіридин (0.388мл) додають по краплинах до розчину при -78°C, реакційний розчин перемішують при -78°C три години. Розчин 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (1.0г) у тетрагідрофурани (5.0мл) додають по краплинах до цього розчину при -78°C, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Воду додають до розчину малими порціями при 0°C, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолом, сушать над безводним хлоридом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.2г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

1H -NMR($CDCl_3$) δ (ppm):

1.30(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.41(s, 9H), 1.94-2.08(m, 1H), 2.28-2.40(m, 1H), 2.98-3.22(m, 2H), 4.22(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 5.05-5.20(m, 1H), 6.95(dd, $J=2.4, 8.0$ Hz, 1H), 8.50(q, $J=8.0$ Hz, 1H).

[0327]

Синтез етил(R)-5-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (6.0мл) додають по краплинах до розчину етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-5-оксопентаноату (1.2г) в етилацетаті (50мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують одну годину при кімнатній температурі. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.0г жовтої олії. Насичений розчин бікарбонату натрію (30мл) додають по краплинах до розчину сирого продукту в етилацетаті (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсолом, сушать над безводним хлоридом магнію

та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.0г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 255 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.32(t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.19-2.31(m, 1H), 2.33-2.45(m, 1H), 3.00-3.12(m, 1H), 3.14-3.28(m, 1H), 4.25(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.85(t, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.90(dd, $J=2.8, 8.0$ Hz, 1H), 8.67(q, $J=8.0$ Hz, 1H).

[0328]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(2,6-дифторпіридин-3-іл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти

10% паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 0.10г) додають до розчину етил (R)-5-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату (0.90г) в етилацетаті (50мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі шість годин. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи 0.90г відновленої сполуки.

Триетиламін (1.93мл) та ді-трет-бутилдикарбонат (1.15г) додають до розчину одержаної відновленої сполуки у DMF (50мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають у крижану воду, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним хлоридом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.68г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.22 та 1.42(s, 9H), 1.28-1.40(m, 3H), 1.84-2.18(m, 2H), 2.22-2.48(m, 2H), 4.26(q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.20-5.4 0(m, 2H), 6.75-6.90(m, 1H), 8.50-8.75(m, 1H).

[0329]

Синтез трет-бутил(2S,5R)-2-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-5-[(E)-(2-метоксикарбонілвініл)]піролідін-1-карбоксилату

Алюмогідрид літію (43.6мг) додають до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(2,6-дифторпіридин-3-іл)піролідін-1,2-дикарбонзвої кислоти (0.68г) у тетрагідрофурані (30мл) при -40°C, реакційний розчин перемішують при температурі від -40°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин знов охолоджують до -40°C. Алюмогідрид літію (66мг) додають до реакційного розчину, який перемішують при температурі від -40°C до 0°C 30 хвилин. Воду (0.13мл), 15% розчин гідроксиду натрію (0.15мл) та воду (0.39мл) послідовно додають до реакційного розчину при 0°C, суміш перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Нерозчинні домішки з суміші видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.63г спиртової сполуки у вигляді жовтої олії.

DMSO (0.399мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (0.455мл) у діхлорметані (20мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин

спиртової сполуки (0.75г) у діхлорметані (5мл) додають по краплинах при -60°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (3.93мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають у воду, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним хлоридом магнію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.80г альдегідної сполуки у вигляді жовтої олії. Гідрид натрію (60% олії, 0.113г) додають до розчину триметилфосфонацетату (0.609г) у DMF (5мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Цей розчин додають до розчину альдегіду (0.80г) у DMF (5мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають у воду, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним хлоридом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.85г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.00-1.50(m, 9H), 1.75-2.00(m, 2H), 2.10-2.25(m, 1H), 2.30-2.50(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.40-4.75(m, 1H), 4.85-5.20(m, 1H), 6.04(d, $J=15.2$ Hz, 1H), 6.84(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.35-7.10(m, 1H), 7.65-7.90(m, 1H).

[0330]

Синтез метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(2,6-дифторпіридин-3-іл)піролідін-2-іл]акрилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (6.07мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил(2S,5R)-2-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-5-[(E)-(2-метоксикарбонілвініл)]піролідін-1-карбоксилату (0.85г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.85г жовтої твердої маси. Діетилціанофосфонат (0.598мл) додають по краплинах до розчину одержаної жовтої твердої маси (0.35г), вінілоцтової кислоти (0.334мл) та триетиламіну (1.1мл) у DMF (20мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин виливають у крижану воду, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.58г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 337 [$M^+ + H$].

[0331]

Синтез (3S,8aR)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (0.147г) додають до розчину метил (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(2,6-дифторпіридин-3-іл)піролідін-2-іл]акрилату (0.58г) у діхлорметані (20мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником

в атмосфері азоту п'ять годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетиламін (4мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.314г цільової сполуки у вигляді коричневої твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 251 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.62-1.78(m, 1H), 1.86-1.94(m, 1H), 2.13-2.22(m, 1H), 2.34-2.47(m, 1H), 2.96-3.04(m, 2H), 4.25-4.35(m, 1H), 5.27(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.00-6.15(m, 2H), 6.71(dd, $J=2.8, 8.0$ Hz, 1H), 7.39(dd, $J=8.0, 17.6$ Hz, 1H).

[0332]

Синтез (3S,8aS)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини (35.1мг) додають до розчину (3S,8aR)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону (0.314г) у метанолі (20мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі п'ять годин. Оксид платини видаляють з реакційного розчину фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.30г цільової сполуки у вигляді коричневої твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 253 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

1.48-1.68(m, 4H), 1.75-1.90(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.16-2.52(m, 4H), 3.53-3.73(m, 1H), 5.21(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.74(dd, $J=3.2, 8.0$ Hz, 1H), 7.47(dd, $J=8.0, 17.6$ Hz, 1H).

[0333]

Синтез діетил[(3S,3aR)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-5-оксаоктогідроіндолізін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.23мл) додають по краплях до розчину (3S,8aS)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)гексагідроіндолізін-5-ону (0.30г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.617мл) у діхлорметані (15мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (0.409г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним хлоридом магнію та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.45г йодної сполуки.

Розчин одержаної йодної сполуки (0.45г) у триетилфосфіті (10мл) перемішують при 130°C одну годину. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.0г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 389 [$M^+ + H$].

[0334]

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

Гідроксид літію (0.106г) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (0.24г) та діетил[(3S,8aR)-3-(2,6-дифторпіридин-3-іл)-5-оксооктогідроіндолізін-6-іл]фосфонату (1.0г) у тетрагідрофурані (4мл) - етанолі (16мл), реакційний розчин перемішують з струшуванням при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають у крижану воду, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним хлоридом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.42г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 451 [$M^+ + H$]. 1H -NMR ($CDCl_3$) δ (ppm):

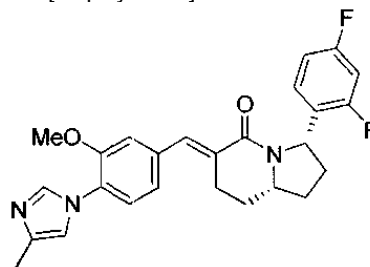
1.56-1.82(m, 2H), 1.82-2.00(m, 1H), 2.10-2.20(m, 1H), 2.24-2.48(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.70-2.84(m, 1H), 3.12-3.22(m, 1H), 3.76-3.90(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.34(d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.77(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.94(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.10(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.20-7.35(m, 1H), 7.54(dd, $J=8.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.75(s, 1H).

[0335]

Приклад 62

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 48]



Синтез етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(2,4-дифторфеніл)-5-оксотентаноату

До суспензії магнію (736мг) у тетрагідрофурані (20мл) додають по краплях 1-бром-2,4-дифторбензол (3.42мл) при 45°C протягом п'яти хвилин, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Цей розчин додають по краплях до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (6.0г) у тетрагідрофурані (50мл) при -40°C протягом 20 хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі від -4°C до 0°C одну годину. Воду додають до розчину малими порціями при 0°C, після чого екстрагують етилацетатом.

Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 7.5г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.29(t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.42(s, 9H), 1.95-2.10(m, 1H), 2.20-2.35(m, 1H), 2.95-3.23(m, 2H), 4.21(q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 5.05-5.23(m, 1H),

6.82-6.92(m, 1H), 6.92-7.02(m, 1H), 7.90-8.03(m, 1H).

[0336]

Синтез етил (R)-5-(2, 4-дифторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (42.9мл) додають по краплинах до розчину етил (R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(2,4-дифторфеніл)-5-оксопентаноату (8.1г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 7.0г жовтої олії. Насичений розчин бікарбонату натрію (100мл) додають по краплинах до розчину сирого продукту в етилацетаті (100мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 5.1г цільової сполуки у вигляді жовтої олії.

Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 254 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.32(t, J=7.2Гц, 3H), 2.15-2.29(m, 1H), 2.30-2.40(m, 1H), 2.95-3.13(m, 1H), 3.10-3.25(m, 1H), 4.25(q, J=7.2Гц, 2H), 4.80-4.90(m, 1H), 6.80-6.89(m, 1H), 6.89-6.93(m, 1H), 8.04-8.12(m, 1H).

[0337]

Синтез (2R,5S)-5-(2,4-дифторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти 1-трет-бутилефір-2-етилефіру

10% паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 800мг) додають до розчину етил(R)-5-(2,4-дифторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату (5.1г) в етилацетаті (100мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі вісім годин. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією, а потім фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 5.0г відновленої сполуки.

Триетиламін (10.7мл) та ді-трет-бутилдикарбонат (6.42г) додають до розчину одержаної відновленої сполуки у ДМФ (50мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 7.4г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.20 та 1.42(s, 9H), 1.20-1.40(m, 3H), 1.84-2.10(m, 2H), 2.16-2.42(m, 2H), 4.26(q, J=7.2Гц, 2H), 4.20-5.30(m, 2H), 6.70-6.83(m, 1H), 6.80-6.95(m, 1H), 7.90-8.10(m, 1H).

[0338]

Синтез трет-бутил(2S,5R)-2-(2,4-дифторфеніл)-5-[(E)-(2-метоксикарбонілвініл)]піролідін-1-карбоксилату

Борогідрид літію (1.82г) додають до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(2,4-дифторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти (7.4г) у тетрагідрофурані (100мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі п'ять годин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи 6.5г спиртової сполуки у вигляді жовтої олії. DMSO (2.36мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (2.69мл) у діхлорметані (100мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки (6.5г) у діхлорметані (20мл) додають по краплинах при -60°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (23.2мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 6.5г альдегідну сполуку у вигляді жовтої олії. Гідрид натрію (60% олія, 0.92г) додають до розчину триметилфосфонацетату (4.95г) у ДМФ (50мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Цей розчин додають до розчину альдегіду (6.5г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 4.74г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.10-1.50(m, 9H), 1.7 3-1.92(m, 2H), 2.06-2.22(m, 1H), 2.28-2.40(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.40-4.70(m, 1H), 4.90-5.30(m, 1H), 5.95-6.15(m, 1H), 6.73(t, J=9.6Гц, 1H), 6.87(t, J=8.4Гц, 1H), 6.95-7.10(m, 1H), 7.15-7.30(m, 1H).

[0339]

Синтез метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноіл)-5-(2,4-дифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату

Розчин 4M соляної кислоти в етилацетаті (20мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил (2S,5R)-2-(2,4-дифторфеніл)-5-[(E)-(2-метоксикарбонілвініл)] піролідін-1-карбоксилату (2.8г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 50°C 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.5г жовтої твердої маси. Діетилціанофосфонат (1.97мл) додають по краплинах до розчину одержаної жовтої твердої маси (2.5г), вінілоцтова кислота (1.1мл) та триетиламіну (3.63мл) у ДМФ (40мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі дві години. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екст-

ракт послідовно промивають а 1N розчином соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, а потім сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.9г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 336 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.66-3.20(m, 6H), 3.76 та 3.80(s, 3H), 4.20-5.40(m, 4H), 5.80-6.00(m, 1H), 6.09(d, J=15.6Гц, 1H), 6.70-7.30(m, 4H).

[0340]

Синтез (3S, 8aR)-3-(2,4-дифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (481мг) додають до розчину метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноіл)-5-(2,4-дифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилат/ (1.9г) у діхлорметані (50мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту п'ять годин. Реакційний розчин повертають до кімнатної температура. Триетиламін (4мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 2 0 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.85г цільової сполуки у вигляді коричневої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.68-1.84(m, 1H), 1.86(dd, J=6.4,12.8Гц, 1H), 2.06-2.18(m, 1H), 2.30-2.42(m, 1H), 2.90-3.08(m, 2H), 4.20-4.34(m, 1H), 5.34(d, J=8.8Гц, 1H), 5.98-6.14(m, 2H), 6.70-6.90(m, 3H).

[0341]

Синтез (3S,8aS)-3-(2,4-дифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини (95мг) додають до розчину (3S,8aR)-3-(2,4-дифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону (0.35г) у метанолі (40мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі п'ять годин. Оксид платини з реакційного розчину видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.72г цільової сполуки у вигляді коричневої твердої маси. Характеристика сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 252 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.52-1.68(m, 2H), 1.74-1.90(m, 2H), 1.96-2.10(m, 2H), 2.14-2.52(m, 4H), 3.50-3.65(m, 1H), 5.30(d, J=9.2Гц, 1H), 6.70-6.90(m, 2H), 6.91(dd, J=8.8,14.4Гц, 1H).

[0342]

Синтез діетил[(3S,8aR)-3-(2,4-дифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.551мл) додають по краплинах до розчину (3S,8aS)-3-(2,4-дифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (0.72г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (1.48мл) у діхлорметані (30мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (0.982г) дода-

ють до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.3г йодної сполуки.

Розчин одержаної йодної сполуки (1.3г) у триетилфосфіті (23.2мл) перемішують при 130°C одну годину. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури й концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.8г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H].

[0343]

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,4-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

Гідроксид літію (406мг) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (550мг) та діетил[(3S,8aR)-3-(2,4-дифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату (1.8г) у тетрагідрофурані (5мл) - етанолі (20мл), а реакційний розчин перемішують з струшуванням при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.76г цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 450 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

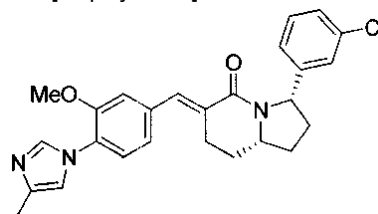
1.60-1.83(m, 2H), 1.84-1.93(m, 1H), 2.04-2.13(m, 1H), 2.28-2.40(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.70-2.83(m, 1H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.76-3.88(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.42(d, J=8.8Гц,1H), 6.74-6.88(m, 2H), 6.94(s, 1H), 6.90-7.04(m, 1H), 7.06(s, 1H), 7.09(d, J=8.0Гц, 1H), 7.26(d, J=8.0Гц, 1H), 7.72(s, 1H), 7.77(d, J=2.4Гц, 1H).

[0344]

Приклад 63

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(3-хлорфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 49]



Синтез етил (R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(3-хлорфеніл)-5-оксопентаноату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (2.0г) у тетрагідрофурані (100мл) додають по краплинах 3-хлорфенілмагнійбромід (0.5M розчин у тетрагідрофуран; 17.1мл) при -40°C протягом 20 хвилин,,

реакційний розчин перемішують при температурі від $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ одну годину. Воду додають до розчину малими порціями при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 2.5г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії. Характеристика сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.28(t, $J=7.2\text{Гц}$, 3H), 1.42(s, 9H), 2.00-2.20(m, 1H), 2.20-2.40(m, 1H), 2.95-3.23(m, 2H), 4.21(d, $J=7.2\text{Гц}$, 2H), 4.30-4.45(m, 1H), 5.20-5.33(m, 1H), 7.41(t, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.54(d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.82(d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.92(t, $J=2.0\text{Гц}$, 1H).

[0345]

Синтез етил(R)-5-(4-хлорфеніл)-3,4-дигідрJ=2H-пірол-2-карбоксилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (20мл) додають по краплинах до розчину етил (R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(3-хлорфеніл)-5-оксопентаноату (2.5г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.0г жовтої олії. Насичений розчин бікарбонату натрію (100мл) додають по краплинах до розчину сирого продукту в етилацетаті (100мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.5г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 252 [$\text{M}^+ + \text{H}$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.32 (t, $J=7.2\text{Гц}$, 3H), 2.15-2.45(m, 2H), 2.90-3.05(m, 1H), 3.05-3.23(m, 1H), 4.25(q, $J=7.2\text{Гц}$, 2H), 4.85-4.95(m, 1H), 7.35(t, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 7.40-7.45(m, 1H), 7.74(td, $J=1.6, 8.0\text{Гц}$, 1H), 7.90(t, $J=1.6\text{Гц}$, 1H).

[0346]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(3-хлорфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти

Борогідрид натрію (0.451г) додають до розчину етил(R)-5-(3-хлорфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату (1.5г) у метанолі (40мл) - оцтовій кислоті (10мл) при $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом п'яти хвилин. Реакційний розчин перемішують при температурі від $-4\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ три години. Розчин динатрійгідрофосфату додають до реакційного розчину. Суміш перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин, органічний розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад екстрагують діхлорметаном, екстракт сушать над безводним сульфатом магнію. Екстракт концентрують, одержуючи 1.4г відновленої сполуки. Триетиламін (3.21мл) та ді-трет-бутилдикарбонат (1.61г) додають до розчину відновленої сполуки (1.4г) у діхлорметані (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над

безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.7г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.17 та 1.42(s, 9H), 1.20-1.44(m, 3H), 1.80-2.14(m, 2H), 2.14-2.33(m, 2H), 4.10-5.20(m, 4H), 7.12-7.28(m, 2H), 7.38-7.53(m, 1H), 7.54-7.61(m, 1H).

[0347]

Синтез трет-бутил(2S,5R)-2-(3-хлорфеніл)-5-[(E)-(2-метоксикарбонілвініл)]піролідін-1-карбоксилату

Борогідрид літію (394мг) додають до розчинну 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(3-хлорфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти (1.6г) у тетрагідрофурані (33мл) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин додають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.6г спиртової сполуки у вигляді жовтої олії. DMSO (0.619мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (0.66мл) у діхлорметані (40мл) при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, та реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки (1.5г) у діхлорметані (20мл) додають по краплинах при $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (5.72мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.6г альдегідної сполуки у вигляді жовтої олії. Гідрид натрію (60% олія, 0.309г) додають до розчину триметилфосфонацетату (1.4г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Цей розчин додають до розчину альдегіду (1.6г) у ДМФ (10мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.34г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 388 [$\text{M}^+ + \text{Na}$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.00-1.50(m, 9H), 1.60-1.95(m, 2H), 2.05-2.45(m, 2H), 3.73 та 3.78(s, 3H), 4.30-5.10(m, 2H), 5.95-6.15(m, 1H), 6.90-7.10(m, 1H), 7.13(d, $J=7.6\text{Гц}$, 1H), 7.15-7.30(m, 3H).

[0348]

Синтез метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(3-хлорфеніл)піролідін-2-іл]акрилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (10мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил-(2S,5R)-2-(3-хлорфеніл)-5-[(E)-(2-метоксикарбонілівніл)]піролідін-1-карбоксилату (1.34г) в етилацетаті (5мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 50°C одну годину. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.0г жовтої твердої маси. Діетилціанофосфонат (2.29мл) додають по краплинах до розчину одержаної жовтої твердої маси (1.0г), вінілоцтової кислоти (1.27мл) та триетиламіну (4.22мл) у ДМФ (30мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт послідовно промивають 1N розчином соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, а потім сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.72г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 334 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.2 0-3.20(m, 6H), 3.7 6 та 3.80(s, 3H), 4.22-4.36(m, 1H), 4.54-5.22(m, 3H), 5.78-6.00(m, 1H), 6.00-6.16(m, 1H), 6.90-7.40(m, 5H).

[0349]

Синтез (3S,8aR)-3-(3-хлорфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (0.45г) додають до розчину метил (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноіл)-5-(3-хлорфеніл)]піролідін-2-іл]акрилату (0.72г) у діхлорметані (40мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту три години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетиламін (1мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.36г цільової сполуки у вигляді коричневої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 248 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.76-1.92(m, 2H), 2.02-2.14(m, 1H), 2.29-2.42(m, 1H), 2.94-3.02(m, 2H), 4.24-4.34(m, 1H), 5.09(d, J=8.8Гц, 1H), 5.96-6.06(m, 1H), 6.06-6.14(m, 1H), 6.98(d, J=7.2Гц, 1H), 7.08(s, 1H), 7.17(d, J=7.2Гц, 1H), 7.21(d, J=7.2Гц, 1H).

[0350]

Синтез (3S,8aS)-3-(3-хлорфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини (42.4мг) додають до розчину (3S,8aR)-3-(3-хлорфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону (0.36г) у метанолі (30мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі п'ять годин. Оксид платини з реакційного розчину видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікаге-

лем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.32г цільової сполуки у вигляді жовтої твердої маси. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.55-1.90(m, 4H), 1.95-2.10(m, 2H), 2.15-2.50(m, 4H), 3.55-3.68(m, 1H), 5.08(d, J=8.8Гц, 1H), 6.99-7.04(m, 1H), 7.08-7.11(m, 1H), 7.15-7.19(m, 1H), 7.22(t, J=8.0Гц, 1H).

[0351]

Синтез діетил[(3S,8aR)-3-(3-хлорфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.244мл) додають по краплинах до розчину (3S,8aS)-3-(3-хлорфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (0.32г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.657мл) у діхлорметані (20мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (0.435г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають 1N соляною кислотою та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.50г йодної сполуки.

Розчин одержаної йодної сполуки (0.50г) в триетилфосфіті (6.0мл) перемішують при 130°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури й концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.52г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 386 [M⁺+H].

[0352]

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(3-хлорфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

Гідроксид літію (0.142г) додають до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (0.28г) та діетил[(3S,8aR)-3-(3-хлорфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату (0.52г) у тетрагідрофурані (1мл) - етанолі (4мл), реакційний розчин перемішують з струшуванням при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.438г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 448 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

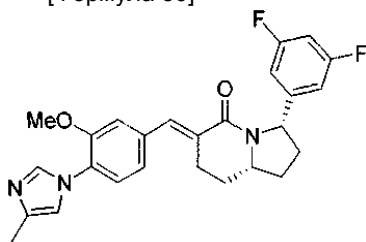
1.70-1.90(m, 3H), 2.02-2.14(m, 1H), 2.25-2.40(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.70-2.83(m, 1H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.75-3.90(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.19(d, J=8.8Гц, 1H), 6.92-6.96(m, 1H), 7.02-7.12(m, 3H), 7.13-7.24(m, 4H), 7.72(d, J=1.6Гц, 1H), 7.76(d, J=2.0Гц, 1H).

[0353]

Приклад 64

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 50]



Синтез етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(3,5-дифторфеніл)-5-оксепентаноату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-эгилефіру (R)-5-оксепіролідін-1,2-дикарбонової кислоти (3.0г) у тетрагідрофурані (73мл), 3,5-дифторфенілмагнійбромід (0.5М розчин у тетрагідрофурані; 25.7мл) додають по краплинах при -40°C протягом 10 хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі, від -4 0°C до 0°C одну годину. Воду додають до розчину малими порціями при 0°C, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 3.0г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.20-1.42(м, 3H), 1.42(с, 9H), 1.95-2.50(м, 2H), 2.90-3.20(м, 2H), 4.22(к, J=7.2Гц, 2H), 4.10-5.30(м, 2H), 6.90-7.06(111, 1H), 7.40-7.53(м, 2H).

[0354]

Синтез етил (R)-5-(3,5-дифторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-карбоксилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (20мл) додають по краплинах до розчину етил (R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-(3,5-дифторфеніл)-5-оксепентаноату (3.0г) в етилацетаті (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.0г жовтої олії. Насичений розчин бікарбонату натрію (50мл) додають по краплинах до розчину сирого продукту в етилацетаті (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.0г цільової сполуки у вигляді рожевої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 254 [M⁺+H]. ¹H-NMP (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.32(т, J=7.2Гц, 3H), 2.22-2.44(м, 2H), 2.88-3.00(м, 1H), 3.05-3.16(м, 1H), 4.25(к, J=7.2Гц, 2H), 4.86-4.98(м, 1H), 6.85-6.95(м, 1H), 7.35-7.45(м, 2H).

[0355]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(3,5-дифторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти

10% паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 0.441г) додають до розчину етил(R)-5-(3,5-дифторфеніл)-3,4-дигідро-2H-пірол-2-

карбоксилату (2.0г) в етилацетаті (50мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі чотири години. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією, а потім фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.0г відновленої сполуки у вигляді жовтої олії.

Триетиламін (2.93мл) та ді-трет-бутилдикарбонат (3.07г) додають до розчину одержаної відновленої сполуки у ДМФ (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 2.7г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

¹H-NMP (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.20 та 1.42(с, 9H), 1.16-1.50(м, 3H), 1.84-2.12(м, 2H), 2.16-2.40(м, 2H), 4.28(к, J=7.2Гц, 2H), 4.20-5.00(м, 2H), 6.60-6.72(м, 1H), 7.06-7.2 4(м, 2H).

[0356]

Синтез трет-бутил(2S,5R)-2-(3,5-дифторфеніл)-5-((E)-2-метоксикарбонілвініл)піролідін-1-карбоксилату

Борогідрид літію (0.687г) додають до розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (2R,5S)-5-(3,5-дифторфеніл)піролідін-1,2-дикарбонової кислоти (2.7г) у тетрагідрофурані (30мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.7г спиртової сполуки у вигляді жовтої олії. DMSO (1.14мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (1.39мл) у діхлорметані (40мл) при -70°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі три хвилини. Розчин спиртової сполуки (2.7г) у діхлорметані (20мл) додають по краплинах при -60°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 15 хвилин. Триетиламін (11.3мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при температурі від -60°C до 0°C 30 хвилин. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 2.7г альдегідної сполуки у вигляді жовтої олії. Гідрид натрію (60% олія, 0.521г) додають до розчину триметилфосфонацетату (2.37г) у ДМФ (20мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують 20 хвилин. Цей розчин додають до розчину альдегіду (2.7г) у ДМФ (10мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниже-

ним тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 2.4г цільової сполуки у вигляді жовтої олії.

Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.10-1.60(m, 9H), 1.75-1.95(m, 2H), 2.05-2.20(m, 1H), 2.25-2.40(m, 1H), 3.78(s, 3H), 4.40-5.10(m, 2H), 5.96-6.14(m, 1H), 6.62-6.72(m, 1H), 6.72-6.82(m, 2H), 6.90-7.06(m, 1H).

[0357]

Синтез метил (E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(3,5-дифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (30мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил-(2S,5R)-2-(3,5-дифторфеніл)-5-((E)-2-метоксикарбонілвініл)піролідін-1-карбоксилату (1.2г) в етилацетаті (5мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при 50°C одну годину. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.0г жовтої твердої маси.

Діетилціанофосфонат (2.05мл) додають по краплинах до розчину одержаної жовтої твердої маси (1.0г), вінілоцтової кислоти (1.14мл) та триетиламіну (3.78мл) у ДМФ (30мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі одну годину. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт послідовно промивають 1N розчином соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, а потім сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.78г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 336 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.2 0-3.16(m, 6H), 3.7 6 та 3.80(s, 3H), 4.56-5.24(m, 4H), 5.78-6.00(m, 1H), 6.00-6.14(m, 1H), 6.60-6.86(m, 3H), 6.90-7.10(m, 1H).

[0358]

Синтез (3S,8aR)-3-(3,5-дифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (0.487г) додають до розчину метил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(3,5-дифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату (0.78г) у діхлорметані (70мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту три години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетиламін (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 20 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.44г цільової сполуки у вигляді коричневої олії. Характеристика сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 250 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.76-1.90(m, 2H), 2.03-2.16(m, 1H), 2.28-2.44(m, 1H), 2.90-3.06(m, 2H), 4.24-4.34(m, 1H), 5.08(d, J=9.2Гц, 1H), 5.98-6.06(m, 1H), 6.06-6.14(m, 1H), 6.58-6.68(m, 3H).

[0359]

Синтез (3S,8aS)-3-(3,5-дифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини (20мг) додають до розчину (3S,8aR)-3-(3,5-дифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-3-ону (0.17г) у метанолі (25мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі 2.5 години. Оксид платини з реакційного розчину видаляють фільтрацією, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.167г цільової сполуки у вигляді жовтої олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 252 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.52-1.90(m, 4H), 1.96-2.12(m, 2H), 2.14-2.50(m, 4H), 3.53-3.65(m, 1H), 5.05(d, J=9.2Гц, 1H), 6.55-6.70(m, 3H).

[0360]

Синтез діетил[(3S,3aR)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.128мл) додають по краплинах до розчину (3S,8aS)-3-(3,5-дифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (0.167г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.341мл) у діхлорметані (20мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C for 30 хвилин. Йод [0.228г] додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 40 хвилин. Реакційний розчин додають до крижаної розчину тіосульфату натрію, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.25г йодної сполуки.

Розчин одержаної йодної сполуки (0.25г) у триетилфосфіті (6.25мл) перемішують при 130°C дві години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури й концентрують під зниженим тиском, одержуючи 0.40г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 388 [M⁺+H].

[0361]

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(3,5-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

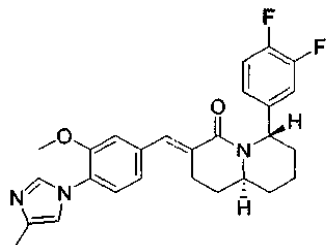
Гідроксид літію (56.8мг) додасть до змішаного розчину 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (0.12г) та діетил[(3S,8aR)-3-(3,5-дифторфеніл)-5-оксооктагідроіндолізін-6-іл]фосфонату (0.25г) у тетрагідрофурані (1.0мл) - етанолі (4.0мл), реакційний розчин перемішують з струшуванням при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин виливають до крижаної води, після чого екстрагують етилацетатом. Екстракт промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 0.22г цільової сполуки у вигляді безбарвної олії. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 450 [M⁺+H], ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на.млн.):

1.70-1.90(m, 3H), 2.04-2.14(m, 1H), 2.26-2.40(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.68-2.82(m, 1H), 3.12-3.22(m, 1H), 3.76-3.90(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.17(d, J=9.2Гц, 1H), 6.62-6.76(m, 3H), 6.94(s, 1H), 7.06(s, 1H), 7.08(d, J=8.0Гц, 1H), 7.26(d, J=8.0Гц, 1H), 7.72(d, J=1.2Гц, 1H), 7.76(d, J=2.0Гц, 1H).

[0362]

[Формула 51]



Синтез 1-(4-бромбутирил)-2-(3,4-дифторфеніл)-2,3-дигідро-1Н-піридин-4-ону

До суспензії магнію (1.38г) та невеличкого шматочку йоду у безводному діетилетері (70мл) додають по краплинах в атмосфері азоту 1-бром-3,4-дифторбензол (10г) при нагріванні із зворотнім холодильником. З початком реакції реакційну ємність знімають з олійної бані. Решту 1-бром-3,4-дифторбензолу додають по краплинах з можливістю м'якого витікання флегми з реакційної суміші, з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом трьох годин. Розчин 4-метоксипіридину (6.8мл) у ТГФ (50мл) додають до реакційної суміші. До реакційної суміші 4-бромбутирилхлорид (6мл) додають по краплинах при -25°C протягом 15 хвилин, реакційна суміш далі перемішують одну годину. 5N водний розчин соляної кислоти (30мл) додають до реакційної суміші й реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі for 10 хвилин, після чого екстрагують етилацетатом. Органічну фазу промивають розсолом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 111г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.22-2.32(m, 2H), 2.63-2.88(m, 3H), 3.08-3.18(m, 1H), 3.51-3.55(m, 2H), 5.4 8(d, J=8.4Гц, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.90-7.15(m, 2H), 7.70(brs, 1H).

[0363]

Синтез (6S*,9aS*)-4-(3,4-дифторфеніл)гексагідрокінолізин-2,6-діоне

5.46г цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(3,4-дифторфеніл)-2,3-дигідро-1Н-піридин-4-ону (11.1г) таким само чином, як у Прикладах 13 та 14. Характеристики сполуки наступні.

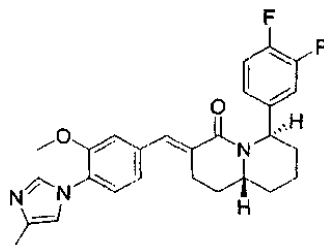
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.58-1.67(m, 1H), 1.70-1.80(m, 1H), 1.86-1.94(m, 1H), 1.94-2.04(m, 1H), 2.35-2.41(m, 1H), 2.4 5-2.57(m, 3H), 2.80(dd, J=15.2Гц, 7.2Гц, 1H), 2.93-2.99(m, 1H), 3.50-3.57(m, 1H), 6.50(d, J=7.2Гц, 1H), 6.96-7.00(m, 1H), 7.07-7.13(m, 1H).

[0364]

Приклади 65 та 66

Синтез (Е)-(6S,9aS)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону та (Е)-(6R,9aR)-6-(3,4-диотторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону



Синтез

(6S*,9aS*)-6-(3,4-дифторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону

2.11г цільової сполуки одержують з (6S*,9aS*)-4-(3,4-дифторфеніл)гексагідрокінолізин-2,6-діону (3г) таким само чином, як у Прикладах 13 та 14. Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.38-2.00(m, 8H), 2.23-2.35(m, 1H), 2.42-2.60(m, 2H), 3.24-3.32(m, 1H), 6.06(brd, J=4.4Гц, 1H), 6.89-6.94(m, 1H) 6.97-7.03(m, 1H), 7.08-7.16(m, 1H).

[0365]

Синтез (Е)-(6S,9aS)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону та (Е)-(6R,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрокінолізин-4-ону

2.59г рацематної суміші цільової сполуки одержують з (6S*,9aS*)-6-(3,4-дифторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону (2.11г) таким само чином, як у Прикладах 21 та 22. Рацемат відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: гексан:етанол =55:45; витрата: 10мл/хв., одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 24 хвилин (835мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 29 хвилин (823мг).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 24 хвилин (Приклад 65) такі.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.54-1.79(m, 4H), 1.93-2.05(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.33-2.40(m, 1H), 2.68-2.76(m, 1H), 2.87-2.95(m, 1H), 3.41-3.48(m, 1H), 3.88(s, 3H), 6.17(brd, J=4.4Гц, 1H), 6.94(s, 1H), 6.98-7.28(m, 6H), 7.33(d, J=1.2Гц, 1H), 7.84(3,1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 29 хвилин (Приклад 66) такі.

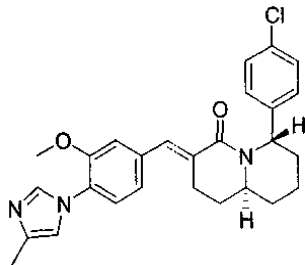
¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.54-1.79(m, 4H), 1.90-2.05(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.33-2.40(m, 1H), 2.68-2.76(m, 1H), 2.87-2.95(m, 1H), 3.41-3.48(m, 1H), 3.88(s, 3H), 6.17 (brd, J=4.4Гц, 1H), 5.94(s, 1H), 6.98-7.28(m, 6H), 7.30(d, J=1.2Гц, 1H), 7.84(s, 1H).

[0366]

Приклади 67 та 68
Синтез (E)-(6S,9aS)-6-(4-хлорфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-

[Формула 52]



Синтез (6S*,9aS*)-6-(4-хлорфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (6S*,9aS*)-4-(4-хлорфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діон (15.8г) одержують з 4-метоксипіридину (14.2мл) таким самим чином, як у Прикладах 13 та 14. 2.26г цільової сполуки одержують з 3г одержаної сполуки таким самим чином, як у Прикладах 13 та 14. Характеристики сполуки наступні.

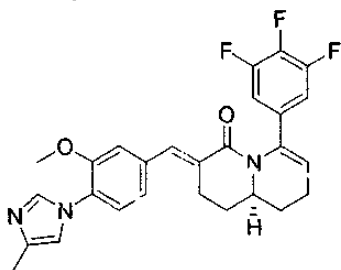
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):
1.22-1.98(m, 9H), 2.32-2.60(m, 3H), 3.34-3.31(m, 1H), 6.09(brd, J=4.4Гц, 1H), 7.12-7.16(m, 2H), 7.29-7.32(m, 2H).

[0367]

Синтез (E)-(6S,9aS)-6-(4-хлорфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

3.1г рацематної суміші цільової сполуки одержують з (6S*,9aS*)-6-(4-хлорфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (2.26г) таким самим чином, як у Прикладах 21 та 22. Рацемат відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: гексан:етанол =50:50; витрата: 10мл/хв.), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 25 хвилин (1.02г) та цільову оп-

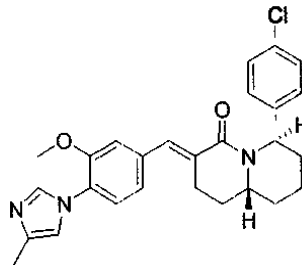
[Формула 53]



Синтез (S*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

Розчин(6S*,9aS*)-8-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону, одержано-го за Прикладами 13 та 14, (3.57г) у ТГФ (30мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (3.2мл) та ме-

(6R,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону



тично активну сполуку з часом утримування 32 хвилин (1.13г).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 25 хвилин (Приклад 67) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.54-1.79(m, 4H), 1.84-2.04(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.37-2.44(m, 1H), 2.67-2.76(m, 1H), 2.86-2.94(m, 1H), 3.40-3.46(m, 1H), 3.87(s, 3H), 6.19(brd, J=4Гц, 1H), 6.94(s, 1H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.19-7.34(m, 4H), 7.72(d, J=1.6Гц, 1H), 7.83(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 32 хвилин (Приклад 68) такі.

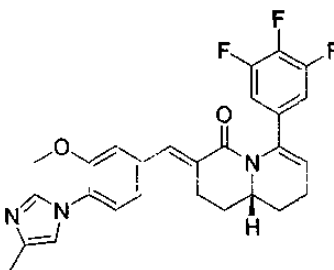
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.54-1.79(m, 4H), 1.84-2.04(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.37-2.44(m, 1H), 2.67-2.76(m, 1H), 2.86-2.94(m, 1H), 3.40-3.46(m, 1H), 3.87(s, 3.4), 6.19(brd, J=4Гц, 1H), 6.94(s, 1H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.19-7.34(m, 4H), 7.72(d, J=1.6Гц, 1H), 7.83(s, 1H).

[0368]

Приклади 69 та 70

Синтез (E)-(S)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,8,9a-гексагідрохінолізин-4-ону та (E)-(R)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,8,9a-гексагідрохінолізин-4-ону



тансугфенілхлорид (1.3мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Трет-бутоксид калію (3.9г) та ТГФ (60мл) додають до реакційної суміші, реакційну суміш нагрівають із зворотнім холодильником 80 хвилин й дають охолонути. Потім воду та

етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.65г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.60-1.68(m, 1H), 1.76-2.00(m, 4H), 2.22-2.38(m, 4H), 2.47-2.55(m, 1H), 3.62-3.69(m, 1H), 5.15(t, J=4Fu, 1H), 6.80-6.84(m, 2H).

[0369]

Синтез (E)-(S)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону та (E)-(R)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

1.1г рацематної суміші цільової сполуки одержують з (S*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону (1.02г таким само чином, як у Прикладах 21 та 22. Рацемат відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2cm×25cm; рухома фаза: гексан:етанол =50:50; витрата: 10мл/хв.), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 18 хвилин (2 02мг) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 2 5 хвилин (216мг).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 18 хвилин (Приклад 69) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.55-1.65(m, 1H), 1.71-1.82(m, 2H), 2.06-2.13(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.32-2.42(m, 2H), 2.63-2.7 3(m, 1H), 3.03-3.10(m, 1H), 3.74-3.82(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.54(t, J=3.6Гц, 1H), 6.84-7.03(m, 5H), 7.26(d, J=8Гц, 1H), 7.62(s, 1H), 7.72(s, J=1.2Гц, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 25 хвилин (Приклад 70) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

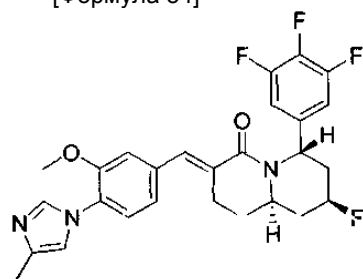
1.55-1.65(m, 1H), 1.71-1.82(m, 2H), 2.06-2.13(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.32-2.42(m, 2H), 2.63-2.73(m, 1H), 3.03-3.10(m, 1H), 3.74-3.82(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.54(t, J=3.6Гц, 1H), 6.84-7.03(m, 5H), 7.26(d, J=8Гц, 1H), 7.62(s, 1H), 7.72(s, J=1.2Гц, 1H).

[0370]

Приклад 71

Синтез (E)-(6S,8S,9aR)-8-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

[Формула 54]



Синтез 1-(4-бромбутирил)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону

1.02г цільової сполуки одержують з 4-метоксипіридину (1.52мл), 3,4,5-трифторфенілмагнійбромиду (0.3M розчин у ТГФ, 50мл) та 4-бромбутирилхлориду (1.74мл) за способом, описаним у Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552.

Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.24-2.31(m, 2H), 2.77-2.88(m, 3H), 3.06-3.18(m, 1H), 3.51-3.55(m, 2H), 5.48(brd, J=8.0Гц, 1H), 5.98(brs, 1H), 6.82-6.90(m, 2H), 7.72(brs, 1H).

[0371]

Синтез (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

331мг цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону (1.15г), гідриду трибутилолова (973мкл) та AIBN (201мг) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Характеристики сполуки наступні. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.61-1.69(m, 1H), 1.72-1.82(m, 1H), 1.87-1.97(m, 1H), 1.99-2.07(m, 1H), 2.23-2.31(m, 1H), 2.39(ddd, J=14.8, 3.2, 1.6Гц, 1H), 2.47-2.57(m, 2H), 2.81(ddd, J=15.2, 7.2, 0.8Гц, 1H), 2.92(ddd, J=15.2, 2.4, 1.6Гц, 1H), 3.52-3.59(m, 1H), 6.45(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.88-6.92(m, 2H).

[0372]

Синтез (6S*,9aR*)-8-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (6S*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону (331мг) у метанолі (10мл) охолоджують до 0°C. Борогідрид натрію (64.1мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують одну годину. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 340мг сирої спиртової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.57-1.64(m, 1H), 1.70-2.00(m, 3H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.20-2.60(m, 5H), 3.23-3.35(m, 1/2H), 3.81-3.89(m, 1H), 4.23-4.26(m, 1/2H), 5.91(brd, J=6.4Гц, 1/2H), 6.15(brd, J=4.8Гц, 1/2H), 6.80-6.94(m, 2H).

[0373]

Синтез (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин(6S*,9aR*)-8-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (171мг) у ДМФ (5.0мл) охолоджують до 0°C. Імідазол (233мг), TBSCl (258мг) та DMAP (6.98мг) послідовно додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 4.5 години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентру-

ють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-он (103мг) та (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-он (60.5мг).

Характеристики (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.75(s, 9H), 1.61-1.74(m, 2H), 1.74-1.80(m, 1H), 1.82-2.02(m, 2H), 2.07-2.14(m, 2H), 2.35-2.40(m, 1H), 2.53(ddd, J=12.4, 8.8, 5.6Гц, 1H), 2.60-2.67(m, 1H), 3.90-3.96(m, 1H), 4.23-4.26(m, 1H), 5.99(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.84-6.93(m, 2H)

Характеристики (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.84(s, 9H), 1.38-1.47(m, 1H), 1.50-1.60(m, 2H), 1.67-1.80(m, 2H), 1.82-1.99(m, 2H), 2.33-2.38(m, 1H), 2.40-2.48(m, 1H), 2.48-2.56(m, 1H), 3.22-3.29(m, 1H), 3.68-3.76(m, 1H), 6.06(brs, 1H), 6.72-6.76(m, 2H).

[0374]

Синтез (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

LDA (1.5M розчин у ТГФ, 153мкл) додають до розчину (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (47.7мг) у ТГФ (2.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензилідегіду (24.9мг) у ТГФ (1мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C 30 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 27.2мг сирого альдольного адукту.

Розчин сирого альдольного адукту (27.2мг) у метиленхлориді (1.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (48.2мкл) та метансульфонілхлорид (13.4мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі п'ять годин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 50мг) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 1.5 години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 21.0мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.06(s, 3H), 0.09(s, 3H), 0.89(s, 9H), 1.54-1.64(m, 1H), 1.64-1.74(m, 1H), 1.80-1.92(m, 2H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.42-2.50(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-2.98(m, 1H), 3.41-3.48(m, 1H), 3.81-3.90(m, 1H), 3.88(s, 3H), 6.20-6.23(m, 1H), 6.82-6.90(m, 2H), 6.95(brs, 1H), 7.02-7.06(m, 2H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.81(brs, 1H), 7.84(s, 1H).

[0375]

Синтез (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

TBAF (1.0M розчин у ТГФ, 68.6мкл) додають до розчину (E)-(6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону (21.0мг) у ТГФ (1.0мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 11.5мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Гц, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

[0376]

Синтез (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8S,9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,8R*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону, одержаного вище (11.5мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 4.8 хвилин (4.9мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 6.0 хвилин (4.4мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 4.8 хвилин такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2, 1.2Гц, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 6.0 хвилин такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.61(m, 1H), 1.68-1.90(m, 3H), 1.98-2.12(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.56-2.64(m, 1H), 2.72-2.80(m, 1H), 2.88-3.00(m, 1H), 3.45-3.51(m, 1H), 3.81-3.96(m, 1H), 3.89(s, 3H), 6.26-6.30(m, 1H), 6.88-6.92(m, 2H), 6.96(dd, J=1.2,1.2Гц, 1H), 7.03-7.06(m, 2H), 7.28-7.30(m, 1H), 7.83-7.85(m, 2H).

[0377]

Синтез (E)-(6S,8S,9aR)-8-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Діетиламісульфотрифторид (13.2мкл) додають до розчину (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону - оптично активної сполуки, одержаної вище, з часом утримування 4.8 хвилин (10мг) у дихлорметані (2.0мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують дві години. Биту кригу, воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 5,9мг цільової оптично активної сполуки. Характеристики оптично активної сполуки такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

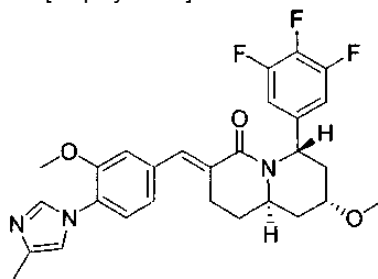
1.70-2.20(m, 5H), 2.34(s, 3H), 2.70-2.80(m, 1H), 2.80-2.90(m, 2H), 3.80-3.90(m, 1H), 3.89(s, 3H), 5.04-5.19(m, 1H), 6.18(d, J=7.6Гц, 1H), 6.94-7.06(m, 5H), 7.29(d, J=8.0Гц, 1H), 7.85(s, 1H), 7.90(s, 1H).

[0378]

Приклад 72

Синтез (E)-(6S,8R,9aR)-8-метокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

[Формула 55]



Гідрид натрію (4.0мг) та йодметан (6.3мкл) додають до розчину (E)-(6S,8R,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону - оптично активної сполуки, одержаної у Прикладі 71, з часом утримування 4.8 хвилин (10мг) у ТГФ (2.0мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 3.05мг цільової оптично активної сполуки. Характеристики оптично активної сполуки такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

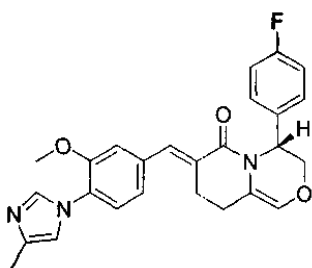
1.43-1.51(m, 1H), 1.70-1.86(m, 2H), 2.04-2.14(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.58-2.66(m, 1H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.88-2.98(m, 1H), 3.38(s, 3H), 3.38-3.50(m, 2H), 3.88(s, 3H), 6.25-6.30(br, 1H), 6.85-6.96(m, 3H), 7.00-7.06(m, 2H), 7.24-7.30(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.84(s, 1H).

[0379]

Приклади 73 та 74

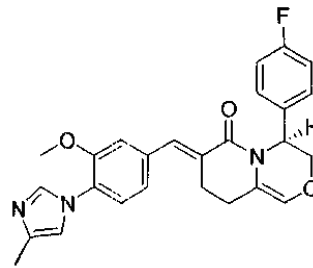
Синтез (E)-(R)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-3,4,8,9-тетрагідро-7H-піrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону та (E)-(S)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-3,4,8,9-тетрагідро-7H-піrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

[Формула 56]



Синтез 2-амін-2-(4-фторфеніл)етанолу
6.90г цільової сполуки одержують з 4-фтор-DL-фенілгліцину (10.0г) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58(13), p.3568-3571. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):



1.91(brs, 2H), 3.53(dd, J=4.4, 10.8Гц, 1H), 3.71(dd, J=4.4, 10.8Гц, 1H), 4.05(dd, J=4.4, 8.4Гц, 1H), 7.01-7.07(m, 2H), 7.27-7.33(m, 2H).

[0380]

Синтез (3R*,5S*,8aR*)-3-(4-фторфеніл)гексагідрооксазол[3,2-a]піридин-5-

карбонітрилу 4.09г цільової сполуки одержують з 2-амін-2-(4-фторфеніл)етанолу, одержаного вище (6.9г), за способом, описаним у *Organic Synthesis*, L992, vol.70, p.54. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.49-1.58(m, 1H), 1.64-1.84(m, 2H), 1.88-1.97(m, 2H), 2.10-2.16(m, 1H), 3.70(t, J=8.0Гц, 1H), 3.80-3.81(m, 1H), 3.88(t, J=8.00Гц, 1H), 4.11(dd, J=2.8, 9.6Гц, 1H), 4.24(t, J=8.0Гц, 1H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.33-7.37(m, 2H).

[0381]

Синтез (S*)-1-[(R*)-1-(4-фторфеніл)-2-гідроксиетил]-6-оксопіперидин-2-карбонітрилу

1.17г цільової сполуки одержують з (3R*,5S*,8aR*)-3-(4-фторфеніл)гексагідрооксазол[3,2-а]піридин-5-карбонітрилу, одержаного вище (4.09г), за способом, описаним у *European Journal of Organic Chemistry*, 2004, vol.23, p.4823-4829. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.96-2.06(m, 2H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.50-2.65(m, 2H), 2.69-2.76(m, 1H), 4.10-4.20(m, 2H), 4.41-4.43(m, 1H), 5.41-5.44(m, 1H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.36-7.39(m, 2H).

[0382]

Синтез етил (R*)-1-[(R*)-1-(4-фторфеніл)-2-гідроксиетил]-6-оксопіперидин-2-карбоксилату

Розчин(S*)-1-[(R*)-1-(4-фторфеніл)-2-гідроксиетил]-6-оксопіперидин-2-карбонітрилу (1.17г) у насичений соляний кислоті-етанолі (20мл) перемішують при кімнатній температурі дві доби. Насичений розчин бікарбонату натрію та хлороформ додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 290мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.30(t, J=7.2Гц, 3H), 1.56-1.84(m, 3H), 2.06-2.14(m, 1H), 2.48-2.57(m, 1H), 2.61-2.68(m, 1H), 3.08-3.12(m, 1H), 3.82-3.88(m, 2H), 4.02-4.08(m, 1H), 4.24(q, J=7.2Гц, 2H), 6.08(dd, J=3.6, 9.2Гц, 1H), 7.02-7.08(m, 2H), 7.20-7.23(m, 2H).

[0383]

Синтез (R*)-4-(4-фторфеніл)-1-гідроксигексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону

Борогідрид натрію (70.9мг) додають до розчину етил-(R*)-1-[(R*)-1-(4-фторфеніл)-2-гідроксиетил]-6-оксопіперидин-2-карбоксилату (290мг) у метанолі (5.0мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують одну годину 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 183мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.46-1.68(m, 2H), 1.76-1.90(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1/3H), 2.08-2.18(m, 2/3H), 2.36-2.56(m, 2H), 2.89(brs, 1/3H), 3.25-3.33(m, 4/3H), 3.54(t, 7.6Гц, 1/3H), 3.99(dd, J=4.4, 12.4Гц, 2/3H), 4.12(d, J=12Гц, 1/3H), 4.39(dd, J=2.4, 12.4Гц, 2/3H), 4.48(dd, J=3.6, J=12Гц, 1/3H), 4.61(dd, J=5.2, 8.0Гц, 2/3H), 4.94-4.97(m, 1/3H), 5.71-5.74(m, 2/3H), 5.82(brs, J=3.6Гц, 1/3H), 6.99-7.05(m, 2H), 7.47-7.53(m, 2H).

[0384]

Синтез (R*)-4-(4-фторфеніл)-3,4,8,9-тетрагідро-7Н-піридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону та (4R*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону

Триетилсилан (5.5мл) та триметилсилілтрифторметансульфонат (442мкл) додають до розчину (R*)-4-(4-фторфеніл)-1-гідроксигексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону (324мг) у дихлорметані (10мл), реакційний розчин реагує при кімнатній температурі 1.5 години. Потім реакційний розчин нагрівають до 60°C та перемішують дві години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 69.2мг (R*)-4-(4-фторфеніл)-3,4,8,9-тетрагідро-7Н-піридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону та 52.8мг (4R*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону. Характеристики (R*)-4-(4-фторфеніл)-3,4,8,9-тетрагідро-7Н-піридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.86-1.93(m, 2H), 2.38-2.42(m, 2H), 2.54-2.59(m, 2H), 4.05(dd, J=2.8, 11.2Гц, 1H), 4-33(dd, J=1.2, 11.2Гц, 1H), 5.65(brs, 1H), 5.85(s, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 7.26-7.32(m, 2H).

Характеристики (4R*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідропіридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.28-1.37(m, 1H), 1.54-1.63(m, 1H), 1.75-1.86(m, 2H), 2.33-2.42(m, 1H), 2.47-2.54(m, 1H), 3.26(t, J=10.8Гц, 1H), 3.48-3.58(m, 1H), 3.81-3.87(m, 2H), 4.42(d, J=12.4Гц, 1H), 5.74(d, J=3.2Гц, 1H), 6.98-7.04(m, 2H), 7.51-7.55(m, 2H).

[0385]

Синтез (E)-(R*)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]-3,4,8,9-тетрагідро-7Н-піридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону

LDA (1.5М розчин у ТГФ, 212мкл) додають до розчину (R*)-4-(4-фторфеніл)-3,4,8,9-тетрагідро-7Н-піридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону (39.2мг) у ТГФ (2.0мл) при охолодженні до криги. Реакційний розчин перемішують при 0°C 50 хвилин, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензальдегіду (68.8мг) у ТГФ (1.0мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C 50 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колон-

ковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 56.5мг спиртової сполуки. Розчин одержаної спиртової сполуки (56.5мг) у метиленхлориді (2.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (102мкл) та метансульфонілхлорид (28.3мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі одну годину. Розчинник з реакційного розчину видаляють випарюванням. Потім метанол (2.0мл) та метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 118мг) додають до осаду, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 39.0мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

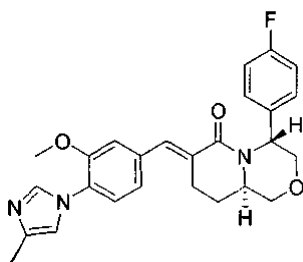
2.30(s, 3H), 2.39-2.48(m, 2H), 2.73-2.81(m, 1H), 3.02-3.07(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.18(dd, J=2.4, 11.2Гц, 1H), 4.45(d, J=11.2Гц, 1H), 5.73(brs, 1H), 5.94(s, 1H), 6.90-7.05(m, 6H), 7.36-7.39(m, 2H), 7.72(d, J=0.8Гц, 1H), 7.83(s, 1H).

[0386]

Синтез (E)-(R)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-3,4,8,9-тетрагідро-7H-піридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону та (E)-(S)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-3,4,8,9-тетрагідро-7H-піридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Рацемат (E)-(R*)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-

[Формула 57]



Синтез (4R*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

LDA (1.5M розчин у ТГФ, 137мкл) додають до розчину (4R*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону (25.6мг) у ТГФ (2.0мл) при охолодженні до криги. Реакційний розчин перемішують при 0°C 40 хвилин, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (44.5мг) у ТГФ (1.0мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім кон-

3,4,8,9-тетрагідро-7H-піридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону, одержаного вище (39.0мг), відокремлюють на CHIRALCEL™ OJ=H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 7.1 хвилин (12.9мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 13.7 хвилин (12.2мг; >99% чистоти). Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 7.1 хвилин (Приклад 73) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.30(s, 3H), 2.39-2.48(m, 2H), 2.73-2.81(m, 1H), 3.02-3.07(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.18(dd, J=2.4, 11.2Гц, 1H), 4.45(d, J=11.2Гц, 1H), 5.73(brs, 1H), 5.94(s, 1H), 6.90-7.05(m, 6H), 7.36-7.39(m, 2H), 7.72(d, J=0.8Гц, 1H), 7.83(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 13.7 хвилин (Приклад 74) такі.

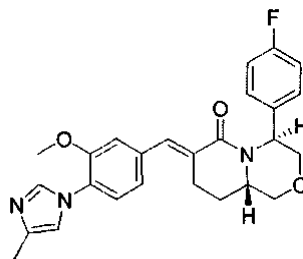
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.30(s, 3H), 2.39-2.48(m, 2H), 2.73-2.81(m, 1H), 3.02-3.07(m, 1H), 3.86(s, 3H), 4.18(dd, J=2.4, 11.2Гц, 1H), 4.45(d, J=11.2Гц, 1H), 5.73(brs, 1H), 5.94(s, 1H), 6.90-7.05(m, 6H), 7.36-7.39(m, 2H), 7.72(d, J=0.8Гц, 1H), 7.83(s, 1H).

[0387]

Приклади 75 і 76

Синтез (E)-(4R,9aR)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону та (E)-(4S,9aS)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону



центрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 38.5мг спиртової сполуки. Розчин одержаної спиртової сполуки (38.5мг) у метиленхлориді (2.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (69.2мкл) та метансульфоніл хлорид (19.2мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години 20 хвилин. Метанол (1.0мл) та метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 160мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію,

а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 19.2мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

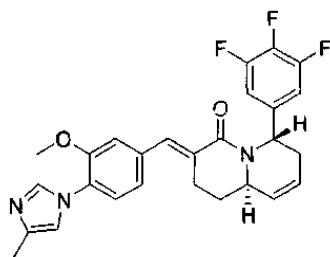
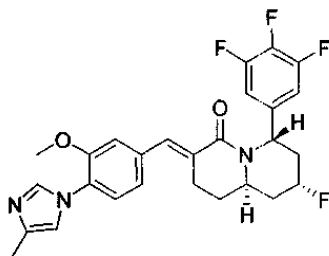
1.39-1.49(m, 1H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.03(s, 3H), 2.39-2.48(m, 1H), 2.96-3.01(m, 1H), 3.30 (t, J=11.2Гц, 1H), 3.70-3.78(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.84-3.96(m, 2H), 4.57(d, J=11.2Гц, 1H), 5.88(d, J=3.2Гц, 1H), 6.93-7.08(m, 5H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.59-7.63(m, 2H), 7.72(brs, 14), 7.8:(d, J=1.6Гц, 1H).

[0388]

Синтез (4R,9aR)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону та (4S,9aS)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Рацемат (4R*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону, одержаного вище (19.0мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 7.3 хвилин (7.3мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 8.9 хвилин (7.1мг; >97% чистоти).

[Формула 58]



Синтез (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

LDA (1.5M розчин у ТГФ, 332мкл) додають до розчину (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону, одержаного у Прикладі 71 (59.2мг) у ТГФ (2.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-Н-метил-1H-імідазол-1-ілу

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 7.3 хвилин (Приклад 75) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.39-1.49(m, 1H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.03(s, 3H), 2.39-2.48(m, 1H), 2.96-3.01(m, 1H), 3.30(t, J=11.2Гц, 1H), 3.70-3.78(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.84-3.96(m, 2H), 4.57(d, J=11.2Гц, 1H), 5.88(d, J=3.2Гц, 1H), 6.93-7.08(m, 5H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.59-7.63(m, 2H), 7.72(brs, 1H), 7.81(d, J=1.6Гц, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 8.9 хвилин (Приклад 76) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.39-1.49(m, 1H), 1.87-1.94(m, 1H), 2.03(s, 3H), 2.39-2.48(m, 1H), 2.96-3.01(m, 1H), 3.30(t, J=11.2Гц, 1H), 3.70-3.78(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.84-3.96(m, 2H), 4.57(d, J=11.2Гц, 1H), 5.88(d, J=3.2Гц, 1H), 6.93-7.08(m, 5H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.59-7.63(m, 2H), 7.72(brs, 1H), 7.81(d, J=1.6Гц, 1H).

[0389]

Приклади 77, 78 та 79

Синтез (E)-(6S,8R,9aR)-8-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,7,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

бензальдегіду (59.2мг) у ТГФ (1мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин перемішують при 0°C for 30 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 139мг сирого альдольного адуку.

Розчин сирого альдольного адуку (139мг) у метиленхлориді (3.0мл) охолоджують до 0°C. Триетиламін (185мкл) та метансульфонілхлорид

(51.3мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години 10 хвилин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 128мг) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 61мг суміші альдольного адукту з цільовою сполукою. 61мг одержаної суміші наново розчиняють у метилеңлориді (3.0мл), реакційний розчин охолоджують до 0°C. Триетиламід (147мкл) та метансульфонілхлорид (51.3мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі чотири години 15 хвилин. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 128мг) та етанол (1.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години 15 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 44.1мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.03(s, 3H), 0.75(s, 9H), 1.68-1.78(m, 2H), 1.78-1.87(m, 1H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.38(s, 3H), 2.38-2.41(m, 1H), 2.82-2.88(m, 1H), 2.93-3.00(m, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.02-4.07(m, 1H), 4.25-4.29(m, 1H), 6.05(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.95-7.00(m, 3H), 7.04-7.09(m, 2H), 7.30-7.36(m, 1H), 7.80-7.88(m, 2H).

[0390]

Синтез

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

TBAF (1.0M розчин у ТГФ, 144мкл) додають до розчину (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону (44.1мг) у ТГФ (1.0мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 25.4мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.67-1.84(m, 2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.76-2.86(m, 1H),

2.86-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m, 5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s, 1H).

[0391]

Синтез

(E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R, 8R, 9aS)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат

(E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону, одержаного вище (25.4мг) відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 4.4 хвилин (13.3мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 5.2 хвилин (12.1мг; >97% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 4.4 хвилин такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.67-1.84(m, 2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m, 5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.2 хвилин такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.67-1.84(m, 2H), 1.84-1.94(m, 1H), 2.07-2.20(m, 2H), 2.41(s, 3H), 2.41-2.48(m, 1H), 2.76-2.86(m, 1H), 2.86-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.97-4.05(m, 1H), 4.29-4.34(m, 1H), 5.98-6.04(m, 1H), 6.94-7.06(m, 5H), 7.26-7.30(m, 1H), 7.78(s, 1H), 7.81(s, 1H).

[0392]

Синтез (E)-(6S, 8R, 9aR)-8-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону, (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,7,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

Діетиламіносультотрифторид (301мкл) додають до розчину (E)-(6S,8S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону - оптично активної сполуки, одержаної вище, з часом утримування 4.4 хвилин - (228мг) у дихлорметані (20мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Мелену кригу, воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол) та на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол-гексан), одержуючи (E)-(6S,8R,9aR)-8-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-

імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он (69мг), (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-он (125мг) та (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,7,9a-гексагідрохінолізин-4-он (1.8мг). Характеристики (E)-(6S,8R,9aR)-8-фтор-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

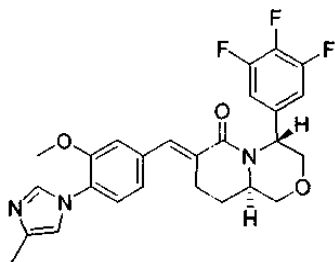
1.75-1.85(m, 2H), 2.02-2.20(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.66-2.84(m, 2H), 2.88-2.98(m, 1H), 3.44-3.53(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.70-4.92(m, 1H), 6.30(brs, 1H), 6.87-6.96(m, 3H), 7.00-7.05(m, 2H), 7.28(d, J=7.6Гц, 1H), 7.74(s, 1H), 7.85(s, 1H).

Характеристики (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.74-1.82(m, 1H), 1.90-2.00(m, 1H), 2.11-2.20(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.45-2.53(m, 1H), 2.69-2.86(m, 2H),

[Формула 59]



Синтез 2-амін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етанолу 9.31г цільової сполуки одержують з 3,4,5-трифтор-DL-фенілгліцину (12.4г) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58 (13), p.3568-3571. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.83(brs, 2H), 3.50(dd, J=7.6, 10.8Гц, 1H), 3.72(dd, J=4.0, 10.8Гц, 1H), 4.04(dd, J=4.0, 7.6Гц, 1H), 6.96-7.06(m, 2H).

[0394]

Синтез (3R*,5S*,8aR*)-3-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідрооксазол[3,2-a]піридин-5-карбонітрилу

6.6г цільової сполуки одержують з 2-амін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етанолу, одержаного вище (9.3г), за способом, описаним у Organic Synthesis, 1992, vol.70, p.54. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.48-1.59(m, 1H), 1.64-1.76(m, 1H), 1.78-1.87(m, 1H), 1.92-1.98(m, 2H), 2.11-2.16(m, 1H), 3.65(dd, J=7.2, 8.0Гц, 1H), 3.83-3.87(m, 2H), 4.11(dd, J=2.8, 10.0Гц, 1H), 4.24(t, J=8.0Гц, 1H), 6.99-7.06(m, 2H).

[0395]

Синтез (S*)-1-[(R*)-1-(3,4,5-трифторфеніл)-2-гідроксиетил]-6-оксопіперидин-2-карбонітрилу

3.61-3.67(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.83-5.87(m, 1H), 6.10-6.14(m, 1H), 6.20(brs, 1H), 6.93(s, 1H), 6.98-7.06(m, 2H), 7.16-7.21(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.80(s, 1H).

Характеристики (E)-(6S,9aR)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,7,9a-гексагідрохінолізин-4-ону такі.

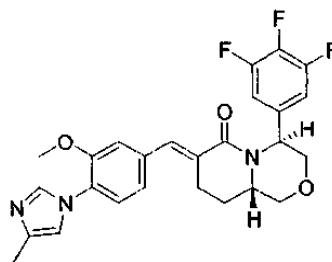
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.68(m, 2H), 2.0 6-2.12(m, 1H), 2.52-2.62(m, 2H), 2.70-2.80(m, 1H), 3.02-3.08(m, 1H), 3.7 6-3.82(m, 1H), 3.87(s, 3H), 5.53-5.58(m, 1H), 5.98-6.05(m, 1H), 6.35(d, J=6.8Гц, 1H), 6.94(s, 1H), 7.00-7.06(m, 4H), 7.25-7.30(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.89(s, 1H).

[0393]

Приклади 80 та 81

Синтез (E)-(4R,9aR)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону та (E)-(4S,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону



2.0г цільової сполуки одержують з 3(3R*,5S*,8aR*)-3-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідрооксазол[3,2-a]піридин-5-карбонітрилу, одержаного вище (6.6г), за способом, описаним у European Journal of Organic Chemistry, 2004, vol.23, p.4823-4829. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.98-2.33(m, 4H), 2.50-2.61(m, 1H), 2.62-2.78(m, 1H), 4.16(brs, 2H), 4.50-4.52(m, 1H), 5.32-5.34(m, 1H), 7.05-7.98(m, 2H).

[0396]

Синтез етил-1-[2-гідрокси-1-(3,4,5-трифторфеніл)етил]-6-оксопіперидин-2-карбоксилату

Розчин (S*)-1-[(R*)-1-(3,4,5-трифторфеніл)-2-гідроксиетил]-6-оксопіперидин-2-карбонітрилу (2.0г) у насиченій соляній кислоті-етанолі (30мл) перемішують при кімнатній температурі дев'ять діб. Насичений розчин бікарбонату натрію та хлороформ додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи

1.48г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.30(t, J=7.2Гц, 3H), 1.68-1.88(m, 3H), 2.12-2.18(m, 1H), 2.46-2.58(m, 1H), 3.03(brs, 1H), 3.83-3.91(m, 2H), 3.98-4.05(m, 1H), 4.2 4(q, J=7.2Гц, 2H), 5.88-5.93(m, 1H), 6.89-6.98(m, 2H).

[0397]

Синтез (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону (166мг) та (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Борогідрид натрію (325мг) додають до розчину етил-1-[2-гідрокси-1-(3,4,5-трифторфеніл)етил]-6-оксопіперидин-2-карбоксилату (1.48г) у метанолі (20мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують одну годину. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.22г сирової лактольної сполуки. Суміш одержаної сирової лактольної сполуки (1.22г), (1S)-(+)-10-камфорсульфоокислоти (94.1мг) та триметилортоформіату (10мл) перемішують при кімнатній температурі 1.5 години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Оскільки залишається вихідний матеріал, (1S)-(+)-10-камфорсульфоокислоти (94.1мг) та триметилортоформіат (10мл) додають до осаду й реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.27г сирової метоксисполуки. Суміш одержаної сирової метоксисполуки (950мг), триметилілану (4.84мл) та TFA (10мл) перемішують при 70°C 15.5 годин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону та (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.30-1.40(m, 1H), 1.56-1.68(m, 1H), 1.84-1.92(m, 2H), 2.35-2.44(m, 1H), 2.51-2.56(m, 1H), 3.26(t, J=11.2Гц, 1H), 3.48-3.55(m, 1H), 3.82(dd, J=3.6,12.4Гц, 1H), 3.89(dd, J=2.8, 11.2Гц, 1H), 4.35(d, J=12.4Гц, 1H), 5.68(d, J=2.8Гц, 1H), 7.23-7.26(m, 2H).

Характеристики (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону такі. такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-1.60(m, 1H), 1.80-1.94(m, 2H), 1.98-2.03(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 3.56(t, J=11.2Гц, 1H), 3.63(dd, J=6.4, 12.0Гц, 1H), 3.80-3.84(m, 1H), 3.94(dd, J=4.0,11.2Гц, 1H), 4.16(dd, J=4.0, 12Гц, 1H), 4.71-4.74(m, 1H), 6.87-6.91(m, 2H).

[0398]

Синтез (E)-(4R*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

TMSI (327мкл) додають до розчину (4R*,9aR*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону (437мг) та TMED (693мкл) у метиле-нхлориді (15мл) при охолодженні до криги. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Потім йод (582мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C одну годину 10 хвилин. Насичений розчин тіосульфату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи йодну сполуку. Суміш одержаної йодної сполуки з триетилфосфітом (2.6мл) перемішують при 120°C п'ять годин. Розчинник видаляють випарюванням. Потім 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегід (430мг) та гідроксид літію (193мг) додають до розчину одержаного осаду у ТГФ-етанолі (10:1, 16.5мл) й реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи цільову сполуку.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.41-1.51(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.98-3.06(m, 1H), 3.29(t, J=10.8Гц, 1H), 3.68-3.77(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.88-3.98(m, 2H), 4.41(d, J=12Гц, 1H), 5.81(d, J=2.4Гц, 1H), 6.93(s, 1H), 6.97-6.99(m, 2H), 7.24-7.34(m, 3H), 7.72(s, 1H), 7.82(s, 1H).

[0399]

Синтез (E)-(4R,9aR)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону та (E)-(4S,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Рацемат (E)-(4R*,9aR*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону, одержаного вище, відокремлюють на CHTRALPAK™ IA-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол-гексан), одержуючи цільову оптично активну спо-

луку з часом утримування 9.0 хвилин (209мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 12.5 хвилин (203мг; >99% чистоти).

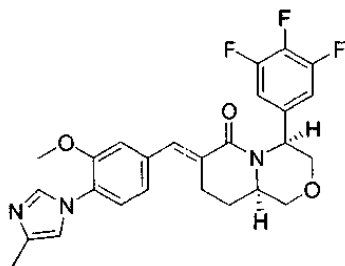
Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 9.0 хвилин (Приклад 80) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.41-1.51(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.98-3.06(m, 1H), 3.29(t, J=10.8Гц, 1H), 3.68-3.77(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.88-3.98(m, 2H), 4.41(d, J=12Гц, 1H), 5.81(d, J=2.4Гц, 1H), 6.93(s, 1H), 6.97-6.99(m, 2H), 7.24-7.34(m, 3H), 7.72(s, 1H), 7.82(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 12.5 хвилин (Приклад 81) такі.

[Формула 60]



Синтез (E)-(4R*,9aS*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

TMSI (152мкл) додають до розчину (4R*,9aS*)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону, синтезованого за Прикладами 30 та 81 (204мг), та TMED (377мкл) у метиленхлориді (7.0мл) при охолодженні до криги. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Потім йод (272мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C одну годину. Насичений розчин тіосульфату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи йодну сполуку. Суміш одержаної йодної сполуки з триетилфосфітом (2.0мл) перемішують при 120°C сім годин. Розчинник видаляють випаровуванням. Потім 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегід (301мг) та гідроксид літію моногідрат (89.9мг) додають до розчину одержаного осаду у ТГФ-етанолі (10:1, 7.7мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години 20 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 300мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

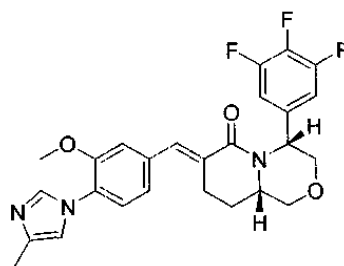
¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.41-1.51(m, 1H), 1.90-1.98(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.42-2.52(m, 1H), 2.98-3.06(m, 1H), 3.29(t, J=10.8Гц, 1H), 3.68-3.77(m, 1H), 3.86(s, 3H), 3.88-3.98(m, 2H), 4.41(d, J=12Гц, 1H), 5.81(d, J=2.4Гц, 1H), 6.93(s, 1H), 6.97-6.99(m, 2H), 7.24-7.34(m, 3H), 7.72(s, 1H), 7.82(s, 1H).

[0400]

Приклади 82 та 83

Синтез (E)-(4S,9aR)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону та (E)-(4R,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону



1.60-1.75(m, 1H), 1.96-2.02(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.72-2.83(m, 1H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.62(t, J=11.6Гц, 1H), 3.86(s, 3H), 3.86(dd, J=4.8, 12.4Гц, 1H), 3.96(dd, J=4.0, 11.6Гц, 1H), 4.10-4.17(m, 1H), 4.32(dd, J=3.6, 12.4Гц, 1H), 5.02(dd, J=3.6, 4.8Гц, 1H), 6.93-6.94(m, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.73(d, J=1.6Гц, 1H), 7.76(d, J=2.4Гц, 1H).

[0401]

Синтез (E)-(4S,9aR)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону та (E)-(4R,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-3-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Рацемат (E)-(4R*,9aS*)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону, одержаного вище, відокремлюють на CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см x 25см; рухома фаза: ізопропиловий спирт), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 22.0 хвилини (69.6мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 26.2 хвилин (61мг; >95% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 22.0 хвилини (Приклад 82) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.60-1.75(m, 1H), 1.96-2.02(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.72-2.83(m, 1H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.62(t, J=11.6Гц, 1H), 3.86(s, 3H), 3.86(dd, J=4.8, 12.4Гц, 1H), 3.96(dd, J=4.0, 11.6Гц, 1H), 4.10-4.17(m, 1H), 4.32(dd, J=3.6, 12.4Гц, 1H), 5.02(dd, J=3.6, 4.8Гц,

1H), 6.93-6.94(m, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.73(d, J=1.6Гц, 1H), 7.76(d, J=2.4Гц, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 26.2 хвилин (Приклад 83) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.60-1.75(m, 1H), 1.96-2.02(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.72-2.83(m, 1H), 3.12-3.20(m, 1H), 3.62(t, J=11.6Гц, 1H), 3.86(s, 3H), 3.86(dd, J=4.8, 12.4Гц, 1H), 3.96(dd, J=4.0, 11.6Гц, 1H), 4.10-4.17(m, 1H), 4.32(dd, J=3.6, 12.4Гц, 1H), 5.02(dd, J=3.6, 4.8Гц, 1H), 6.93-6.94(m, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26-7.29(m, 1H), 7.73(d, J=1.6Гц, 1H), 7.76(d, J=2.4Гц, 1H).

[0402]

(E)-(4R,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-он синтезують окремо наступним чином.

[0403]

Синтез (S)-5-бензилоксиметилморфолін-3-ону

Бромацетилхлорид (5.06мл) додають до змішаного розчину (R)-(+)-2-аміно-3-бензмлокси-1-пропанолу (10г) у толуолі (100мл) та 2N розчину гідроксиду натрію (100мл) при охолодженні до криги. Реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин, а потім при 60°C одну годину. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Потім змішаний розчин толуолу-ТГФ (1:1) додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.36г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні. ¹H-NMP(CDCl₃) δ (4. Nd млн.):

3.42(t, J=9.2Гц, 1H), 3.54(dd, J=9.2, 5.2Гц, 1H), 3.62(dd, J=12.0, 6.0Гц, 1H), 3.75(m, 1H), 3.86(dd, J=12.0, 4.0Гц, 1H), 4.12(d, J=16.8Гц, 1H), 4.18(d, J=16.8Гц, 1H), 4.53(s, 2H), 6.29(bs, 1H), 7.28-7.40(m, 5H).

[0404]

Синтез трет-бутил(S)-3-бензилоксиметил-5-оксоморфолін-4-карбоксилату

TEA (1.72мл), 4-диметиламінопіридин (189мг) та ди-трет-бутилдикарбонат (2.02г) додають до розчину (S)-5-бензилоксиметилморфолін-3-ону (1.36г) в ацетонітрилі (25мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Потім розсіл та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.65г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50(s, 9H), 3.57(dd, J=8.8, 4.8Гц, 1H), 3.68-3.75(m, 2H), 4.08-4.28(m, 4H), 4.53(d, J=12.0Гц, 1H), 4.58(d, J=12.0Гц, 1H), 7.25-7.36(m, 5H).

[0405]

Синтез трет-бутил{(S)-1-бензилоксиметил-2-[2-оксо-2-(3,4,5-трифторфеніл)етокси]етил}карбамату

До суспензії магнію (249мг) у діетилетері (5мл) додають по краплинах 1-бром-3,4,5-трифторбензол (446мкл) при 40°C протягом 10 хвилин, реакційний розчин перемішують при 40°C одну годину. Цей розчин додають по краплинах до розчину трет-бутил(S)-3-бензилсксиметил-5-оксоморфолін-4-карбоксилату (1.1г) у тетрагідрофурані (30мл) при -40°C протягом 10 хвилин, реакційний розчин перемішують при -40°C одну годину. Насичений розчин хлориду амонію додають до розчину малими порціями при -40°C, реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, а потім сушать над безводним: сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 952мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.43(s, 9H), 3.54(dd, J=9.2, 6.0Гц, 1H), 3.61-3.71(m, 3H), 3.96(m, 1H), 4.51(s, 2H), 4.61(s, 2H), 5.02(m, 1H), 7.23-7.35(m, 5H), 7.50-7.62(m, 2H).

[0406]

Синтез [(3S,5R)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]метанолу

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (30мл) додають до розчину трет-бутил{(S)-1-бензилоксиметил-2-[2-оксо-2-(3,4,5-трифторфеніл)етокси]етил}карбамату (3.55г) в етилацетаті (30мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину, а потім концентрують під зниженим тиском. 10% паладій-вуглець (з вмістом 50% води, 167мг) додають до розчину одержаного осаду у метанолі (50мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі 18 годин. Паладій-вуглець з реакційного розчину видаляють фільтрацією, а потім фільтрат концентрують під зниженим тиском. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат додають до одержаного осаду, і органічну фазу відокремлюють. Органічну фазу промивають розсоллом. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.52г цільової сполуки.

Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

3.13-3.22(m, 2H), 3.34(dd, J=10.8, 10.4Гц, 1H), 3.53(dd, J=10.8, 6.4Гц, 1H), 3.67(dd, J=10.8, 4.0Гц, 1H), 3.77(dd, J=10.8, 3.2Гц, 1H), 3.85(dd, J=10.8, 3.2Гц, 1H), 3.96(dd, J=10.4, 3.2Гц, 1H), 7.02-7.25(m, 2H).

[0407]

Синтез 1-[(3S,5R)-3-гідроксиметил-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-4-іл]-(3-бутен)-1-ону

Вінілоцтову кислоту (0.784мл), біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлорид (2.35г) та TEA (1.73мл) послідовно додають до розчину [(3S,5R)-

5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]метанолу (1.52г) у ТГФ (50мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Потім 1N розчин соляної кислоти та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають 1N розчином гідроксиду натрію та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.66г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 316 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

3.30(m, 3H), 3.46(m, 1H), 3.65(dd, J=12.0, 4.0Гц, 1H), 3.76(dd, J=12.8, 4.0Гц, 1H), 3.80(m, 1H), 3.99(d, J=12.0Гц, 1H), 4-48(d, J=12.8Гц, 1H), 5.15-5.29(m, 2H), 5.64(m, 1H), 6.01(m, 1H), 7.25-7.30(m, 2H).

[0408]

Синтез метил (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилату

Оксалілхлорид (0.664мл) додають по краплинах до розчину DMSO (0.576мл) у дихлорметані (40мл) при -78°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 20 хвилин. Розчин 1-[(3S,5R)-3-гідроксиметил-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-4-іл]-(3-бутен)-1-ону (1.6г) у дихлорметані (10мл) додають по краплинах до реакційного розчину при -78°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 30 хвилин. Триетиламін (3.54мл) додають по краплинах до реакційного розчину, який далі перемішують при -78°C 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, а потім реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури. Етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи альдегідну сполуку. Гідрид натрію (60% олії, 0.304г) додають до змішаного розчину триметилфосфонацетату (1.46мл) у ТГФ (35мл) та ДМФ (8мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Розчин альдегідної сполук, одержаної вище, у ТГФ (5мл) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.24г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 370 [M⁺+H].

[0409]

Синтез (4R,9aS)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-3,4,7,9a-тетрагідро-1H-піридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Каталізатор Грабса другого покоління 1285мг) додають до розчину метил(E)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-

іл]акрилату (1.24г) у дихлорметані (100мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту 1.5 години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетиламін (3мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 10 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 250мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 284 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.91-3.11(m, 2H), 3.62-3.69(m, 2H), 4.06(dd, J=11.2, 4.0Гц, 1H), 4.22(dd, J=12.0, 3.2Гц, 1H), 4.50-4.60(m, 1H), 4-76-4.80(m, 1H), 5.57-5.61(m, 1H), 5.93-6.01(m, 1H), 6.83-6.95(m, 2H).

[0410]

Синтез (4R,9aS)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Оксид платини (20.1мг) додають до розчину (4R,9aS)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-3,4,7,9a-тетрагідро-1H-піридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону (250мг) у метанолі (6мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 252мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 286 [M⁺+H].

[0411]

Синтез діетил [(4R,9aS)-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-7-іл]фосфонату

Йодтриметилсилан (0.188мл) додають до розчину (4R,9aS)-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону (252мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.466мл) у метиленхлориді (6мл) в атмосфері азоту при 0°C, реакційний розчин перемішують при охолодженні до криги 30 хвилин. Йод (336мг) додають до реакційного розчину при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують при охолодженні до криги одну годину. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи йодну сполуку. Триетилфосфіт (3мл) додають до одержаної йодної сполуки, суміш перемішують при 120°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 372мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 422 [M⁺+H].

[0412]

Синтез (E)-(4R,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Гідроксид літію моногідрат (63.4мг) додають до змішаного розчину діетил[(4R,9aS)-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-7-іл]фосфонату (372мг) та 3-

метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (229мг) у тетрагідрофурані (6мл) та етанолі (2мл; при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Етилацетат та воду додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Органічну фазу промивають розсолем. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 163.2мг цільової сполуки.

[0413]

(4R,9aS)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-3,4,7,9a-тетрагідро-1H-піридо [2,1-c][1,4]оксазин-6-он як проміжну сполуку для синтезу (E)-(4R,9aS)-7-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-4-(3,4,5-трифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону синтезують окремо наступним чином.

[0414]

Синтез 9H-флуорен-9-ілметил(3S,5R)-3-гідроксиметил-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-4-карбоксилату

9-флуоренілметилхлороформіат (327мг) додають до змішаного розчину [(3S,5R)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл] метанолу (250мг) у дихлорметані (5мл) та насиченого розчину бікарбонату натрію (5мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість годин. Дихлорметан та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують хроматографією з силікагелем (елюент: гептан -> гептан:етилацетат =2:1), одержуючи 470мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 470 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.79(brs, 1H), 3.15(brm, 1H), 3.43-3.47(dd, J=3.6, 11.6Гц, 1H), 3.50-3.63(m, 2H), 3.90(d, J=12.0Гц, 1H), 4.22-4.26(m, 2H), 4.65-4.73(m, 2H), 4.86-4.90(dd, J=4.8Гц, 6.4Гц, 1H), 6.99(brd, 2H), 7.30-7.40(m, 4H), 7.55-7.57(brd, 2H), 7.71-7.73(d, J=7.2Гц, 2H).

[0415]

Синтез метил 3-[(3S,5R)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилату

DMSO (0.14мл) додають до розчину оксалілхлориду (0.16мл) у дихлорметані (10мл) в атмосфері азоту при -78°C протягом п'яти хвилин, реакційний розчин перемішують при -78°C п'ять хвилин. Розчин 9H-флуорен-9-ілметил (3S,5R)-3-гідроксиметил-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-4-карбоксилату (470кг) у дихлорметані (2мл) додають до реакційного розчину при -78°C, реакційний розчин перемішують при -78°C 30 хвилин. Триетиламін (0.86мл) додають до реакційного розчину при -78°C, реакційний розчин перемішують при -78°C 20 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину при -78°C, реакційний розчин надрізають до кімнатної температури. Потім дихлорметан додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одер-

жану органічну фазу сушать над сульфатом магнію а потім концентрують під зниженим тиском. Триметилфосфонацетат (0.28мл) додають до змішаного розчину гідриду натрію (з вмістом 60% мінеральної олії, 58мг) у ТГФ (10мл)-ДКФ (2мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Розчин осаду, одержаного вище, у ТГФ (2мл) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Діетиламін (1мл) додають до розчину осаду в ацетонітрилі (4мл), реакційний розчин перемішують 30 хвилин. Толуол додають до реакційного розчину, який далі концентрують під зниженим тиском. Осад очищують хроматографією з силікагелем (елюент: гептан -> гептан:етилацетат =1:1), одержуючи 227мг ап E/Z суміші ізомерів цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 302 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

3.10-3.30(brm, 2H), 3.73-4.02(brm, 6H), 4.45-4.62(brm, 1H), 5.91-6.17(m, 1H), 6.82-6.88(m, 1H), 6.02-7.10(mor, 2H)

[0416]

Синтез метил (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилату та метил (Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилату

Триетиламін (0.2мл), вінілоцтову кислоту (0.09мл) та BOPCl (275мг) послідовно додають до розчину метил 3-[(3S,5R)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилату (217мг) у ТГФ (5мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Етилацетат та 0.5N соляну кислоту додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу послідовно промивають 0.5N розчином гідроксиду натрію та розсолем, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують хроматографією з силікагелем (елюент: гептан -> гептан:етилацетат =1:1), одержуючи 110мг метил (E)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилату та 132мг метил(Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилату.

Характеристики ізомерів такі.

Метил(E)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилат

ESI-MS; m/z 370 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

3.11-3.23(m, 2H), 3.65(s, 3H), 3.77-3.84(ddd, J=4.0, 12.0, 13.4Гц, 2H), 4.10-4.15(m, 2H), 4.51-4.48(brd, 2H), 5.13-5.26(m, 2H), 5.51-5.64(m, 2H), 6.50-6.55 (dd, J=4.8, 16.0Гц, 1H), 7.23 (brt, 2H).

Метил(Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилат

ESI-MS; m/z 370 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

3.01-3.08(m, 1H), 3.20-3.26(m, 1H), 3.72(s, 3H), 3.78-4.02(m, 2H), 4.01-4.05(d, J=12.0Гц, 1H), 4.50-

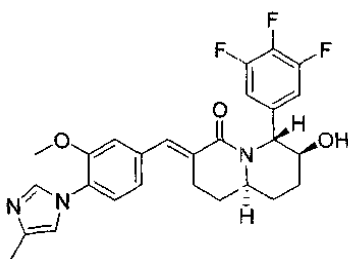
4.53(d, J=12.8Гц, 1H), 5.14-5.23(m, 2H), 5.63-5.70(m, 3H), 5.90-6.00(m, 2H), 7.34-7.37(m, 2H).

[0417]

Синтез (4R,9aS)-4-(3,4,5-трифторфеніл)-3,4,7,9а-тетрагідро-1Н-піридо[2,1-с][1,4]оксазин-6-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (27.7мг) додають до розчину метил(Е)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноіл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилату (109.8мг) та метил(Z)-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноіл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)морфолін-3-іл]акрилату (132.5мг) у дихлорметані (12мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту одну годину. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури.

[Формула 61]



Синтез (6S*,SG*,9aR*)-8-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону

TBAF (1М розчин у ТГФ, 7.26мл) додають до розчину (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокеи)-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону (1.50г) у ТГФ (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 1.06г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.56-1.65(m, 1H), 1.65-1.77(m, 2H), 1.77-1.87(m, 1H), 1.87-1.96(m, 1H), 2.01-2.12(m, 2H), 2.35-2.42(m, 1H), 2.42-2.59(m, 2H), 3.81-3.99(m, 1H), 4.21-4.26(m, 1H), 5.90(d, J=6.8Гц, 1H), 6.86-6.94(m, 2H).

[0419]

Синтез (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,9,9а-гексагідрокінолізин-4-ону

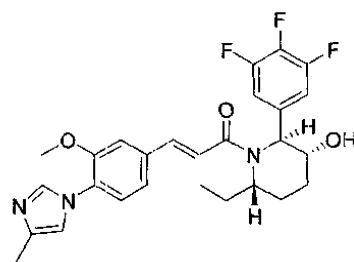
Метансульфонілхлорид (776мкл) та триетиламін (2.79мл) додають до розчину (6S*,8S*,9aR*)-8-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону (1.0г) у метиленхлориді (20мл) при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Розчинник видаляють випарюванням. Потім метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 3.22г) додають до змішаного розчину одержаного осаду у ТГФ-етанолі (17мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі чотири години. Щоб видалити

Триетиламін (0.5мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 10 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан:етилацетат =4:1 -> етилацетат), одержуючи 96.6мг цільової сполуки.

[0418]

Приклади 84 та 85

Синтез (Е)-(6R,7S,9aR)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону та (Е)-(6S,7R,9aS)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрокінолізин-4-ону



вихідний матеріал, метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 5.0мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 681мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.64-1.73(m, 2H), 1.74-1.98(m, 2H), 2.06-2.14(m, 1H), 2.28-2.42(m, 2H), 2.44-2.52(m, 1H), 3.50-3.58(m, 1H), 5.74-5.80(m, 1H), 6.03-6.08(m, 1H), 6.20(brs, 1H), 7.06-7.14(m, 2H).

[0420]

Синтез (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-трифторфеніл)октагідро-1-окса-2а-аза-циклопропа[б]нафтален-3-ону та (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-трифторфеніл)октагідро-1-окса-2а-аза-циклопропа[б]нафтален-3-ону

mCPBA (1.04г) додають до розчину (6S*,9aR*)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-1,2,3,6,9,9а-гексагідрокінолізин-4-ону (681мг) у метиленхлориді (30мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три доби. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-трифторфеніл)октагідро-1-окса-2а-аза-

циклопропа[b]нафтален-3-он (283мг) та (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-трифторфеніл)октагідро-1-окса-2а-аза-циклопропа[b]нафтален-3-он (235мг). Характеристики (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-трифторфеніл)октагідро-1-окса-2а-аза-циклопропа[b]нафтален-3-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.54-1.60(m, 1H), 1.63-1.86(m, 3H), 1.92(td, J=5.6, 15.2Гц, 1H), 2.10(dd, J=12, 15.2Гц, 1H), 2.27-2.36(m, 1H), 2.44-2.51(m, 1H), 3.27-3.35(m, 1H), 3.39-3.41(m, 1H), 3.50-3.52(m, 1H), 6.34(brs, 1H), 7.06-7.10(m, 2H).

Характеристики (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-трифторфеніл)октагідро-1-окса-2а-аза-циклопропа[b]нафтален-3-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.60-1.68(m, 2H), 1.72-1.80(m, 1H), 1.80-1.92(m, 1H), 1.94-2.02(m, 1H), 2.10-2.16(m, 1H), 2.36-2.50(m, 2H), 3.49-3.52(m, 1H), 3.59(t, J=4.4Гц, 1H), 3.60-3.66(m, 1H), 5.94(d, J=4.4Гц, 1H), 7.00-7.10(m, 2H).

[0421]

Синтез (6R*,7R*,9aR*)-7-гідрокси-6-(1,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (1aR*,2R*,6aR*,7aS*)-2-(3,4,5-трифторфеніл)октагідро-1-окса-2а-аза-циклопропа[b]нафтален-3-ону (123мг) у ТГФ (4.0мл) охолоджують до -78°C. Триетилборогидрид літію (1М розчин у ТГФ, 620мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C одну годину. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолон, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол) одержуючи 125мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-NMP (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.42-1.48(m, 1H), 1.60-1.82(m, 4H), 1.82-2.06(m, 3H), 2.47-2.62(m, 2H), 2.81(brs, 1H), 3.32-3.40(m, 1H), 4.48-4.52(m, 1H), 5.97(brs, 1H), 6.76-6.84(m, 2H).

[0422]

Синтез (6R*,7S*,9aR*)-7-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (6R*,7S*,9aR*)-7-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (164мг), TBSCl (165мг), імідазолу (149мг) та DMAP (6.7мг) у ДМФ (5.0мл) перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Для видалення вихідного матеріалу, TBSCl (165мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолон, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 227мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.01(s, 3H), 0.02(s, 3H), 0.81(s, 9H), 1.25-1.32(m, 1H), 1.48-1.70(m, 4H), 1.70-1.97(m, 3H), 2.34-2.50(m, 2H), 3.22-3.32(m, 1H), 4.29(brs, 1H), 5.73(brs, 1H), 6.66-6.76(m, 2H).

[0423]

(E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-он

336мг цільової сполуки одержують з (6R*,7S*,9aR*)-7-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (227мг) таким саме чином, як у Прикладах 80 та 81. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.13(s, 3H), 0.14(s, 3H), 0.91(s, 9H), 1.40-1.50(m, 1H), 1.68-1.80(m, 1H), 1.82-1.96(m, 2H), 2.00-2.16(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.90-2.98(m, 1H), 3.50-3.58(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.39-4.41(m, 1H), 5.89(brs, 1H), 6.84-6.90(m, 2H), 6.94-6.95(m, 1H), 7.02-7.05(m, 2H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.72(d, J=1.6Гц, 1H), 7.80(s, 1H).

[0424]

Синтез (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

100мг цільової сполуки одержують з (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (336мг) таким саме чином, як у Прикладі 71. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.45-1.54(m, 1H), 1.66-1.80(m, 3H), 1.90-1.96(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.46-3.56(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.54-4.58(m, 1H), 6.09(s, 1H), 6.86-6.90(m, 2H), 6.94-6.95(m, 1H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.73(d, J=1.2Гц, 1H), 7.82(s, 1H).

[0425]

Синтез (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6S,7R,9aS)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6R*,7S*,9aR*)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону, одержаного вище, відокремлюють на CHERALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2смх25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 5.4 хвилин (35мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 11.9 хвилин (30мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.4 хвилин (Приклад 34) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.45-1.54(m, 1H), 1.66-1.80(m, 3H), 1.90-1.96(m, 1H), 2.00-2.12(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.46-3.56(m, 1H), 3.88(s, 3H),

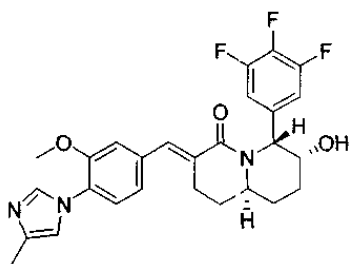
4.54-4.58(m, 1H), 6.09(s, 1H), 6.86-6.90(m, 2H), 6.94-6.95(m, 1H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.73(d, J=1.2Гц, 1H), 7.82(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 11.9 хвилин (Приклад 85) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.45-1.54(m, 1H), 1.66-1.80(m, 3H), 1.90-1.96(m, 1H), 2.30-2.12(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.90-3.00(m, 1H), 3.46-3.56(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.54-4.58(m, 1H), 6.09(s, 1H), 6.86-6.90(m, 2H),

[Формула 62]



Синтез (6R*,7R*,9aR*)-7-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

45мг цільової сполуки (чистота: 50%) одержують з (1aS*,2R*,6aR*,7aR*)-2-(3,4,5-трифторфеніл)октагідро-1-окса-2а-аза-циклопропа[б]нафтален-3-ону таким саме чином, як у Прикладах 84 та 85. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50-2.18(m, 8H), 2.36-2.50(m, 2H), 3.02(бс, 1H), 3.26-3.36(m, 1H), 4.00-4.06(m, 1H), 6.06(d, J=4.8Гц, 1H), 7.18-7.26(m, 2H).

[0427]

Синтез (6R*,7R*,9aR*)-7-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

28мг цільової сполуки одержують з (6R*,7R*,9aR*)-7-гідрокси-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (45мг, чистота: 50%) таким саме чином, як у Прикладах 84 та 85. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.06(s, 3H), 0.11(s, 3H), 0.88(s, 9H), 1.50-1.64(m, 2H), 1.66-1.76(m, 2H), 1.78-1.90(m, 2H), 1.90-2.00(m, 2H), 2.38-2.56(m, 2H), 3.22-3.30(m, 1H), 3.95-4.01(m, 1H), 5.96(d, J=5.6Гц, 1H), 7.19-7.26(m, 2H).

[0428]

Синтез (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

29мг цільової сполуки одержують з (6R*,7R*,9aR*)-7-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (28мг) таким саме чином, як у Прикладах 80 та 81. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.26-1.40(m, 1H), 1.60-1.80(m, 2H), 1.84-1.92(m, 1H), 1.94-2.06(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.70-2.88(m, 2H), 3.41-3.47(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.02-4.18(m, 1H),

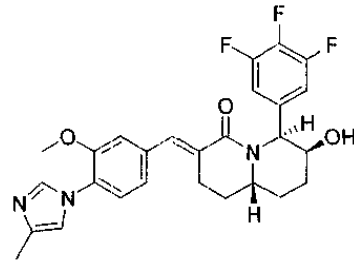
6.94-6.95(m, 1H), 7.01-7.04(m, 2H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.73(d, J=1.2Гц, 1H), 7.82(s, 1H).

[0426]

Приклади 86 та 87

Синтез

(E)-(6R,7R,9aR)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6S,7S,9aS)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону



6.03(d, J=5.2Гц, 1H), 6.94(s, 1H), 7.00-7.02(m, 2H), 7.22-7.32(s, 3H), 7.72(s, 1H), 7.82(s, 1H).

[0429]

Синтез

(E)-(6R,7R,9aR)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6S,7S,9aS)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

А рацемат (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону одержують з (E)-(6R*,7R*,9aR*)-7-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (29кг) таким саме чином, як у Прикладі 71. Потім рацемат відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 5.0 хвилин (3.7мг; >80% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 5.7 хвилин (5.2мг; >71% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.0 хвилин (Приклад 36) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.34-1.38(m, 1H), 1.50-1.78(m, 2H), 1.78-1.33(m, 1H), 1.36-2.08(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.68-2.78(m, 1H), 2.30-2.90Гц, 1H), 3.49-3.56(m, 1H), 3.87(s, 3H), 4.12-4.20(m, 1H), 6.12(d, J=5.6Гц, 1H), 6.94-6.95(m, 1H), 7.00-7.02(m, 2H), 7.22-7.29(m, 3H), 7.72(d, J=1.2Гц, 1H), 7.79(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.7 хвилин (Приклад 37) такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

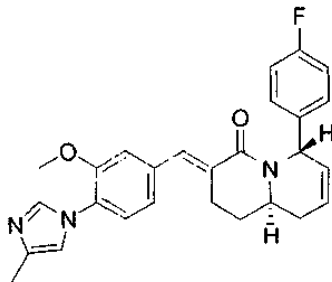
1.34-1.38(m, 1H), 1.50-1.78(m, 2H), 1.78-1.88(m, 1H), 1.96-2.08(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.68-2.78(m, 1H), 2.80-2.90(m, 1H), 3.49-3.56(m, 1H), 3.87(s, 3H),

4.12-4.20(m, 1H), 6.12(d, J=5.6Гц, 1H), 6.94-6.95(m, 1H), 7.00-7.02(m, 2H), 7.22-7.29(m, 3H), 7.72(d, J=1.2Гц, 1H), 7.79(s, 1H).

[0430]

Приклад 88

Синтез (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,6,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону
[Формула 63]



Синтез 1-(4-бромбутирил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону
6.66г цільової сполуки одержують з 4-метоксипіридину (2.0мл), 4-фторфенілмагнійоромиду (1.0М розчину ТГФ, 20.7мл) та 4-бромбутирилхлориду (2.4мл) за способом, описаним у Tetrahedron Letters, 1986, vol.27, p.4549-4552. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.20-2.32(m, 2H), 2.79-2.86(m, 3H), 3.10-3.15(m, 1H), 3.47-3.55(m, 2H), 5.47(brd, J=8.0Гц, 1H), 6.00(brs, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.18-7.21(m, 2H), 7.75(brs, 1H).

[0431]

Синтез (4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону

1.05г цільової сполуки одержують з 1-(4-бромбутирил)-2-(4-фторфеніл)-2,3-дигідро-1H-піридин-4-ону (2.0г), гібриду трибутилолова (1.87мл) та AIBN (386мг) за способом, описаним у The Journal of Organic Chemistry, 1993, vol.58, p.4198-4199. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.58-1.82(m, 2H), 1.85-2.01(m, 2H), 2.34-2.39(m, 1H), 2.45-2.56(m, 3H), 2.80(dd, J=15.6, 7.2Гц, 1H), 2.97-3.01(m, 1H), 3.49-3.56(m, 1H), 6.54(brd, J=7.2Гц, 1H), 6.99-7.03(m, 2H), 7.21-7.24(m, 2H).

[0432]

Синтез (6S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідроксиоктагідрохінолізин-4-ону

Розчин (4S*,9aR*)-4-(4-фторфеніл)гексагідрохінолізин-2,6-діону (790мг) у метанолі (20мл) охолоджують до 0°C. Борогідрид натрію (149мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують дві години 15 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 760мг сирої спиртової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1. 52-2.15(m, 7H), 2.44-2.69(m, 3H), 3.30-3.36(m, 1/3H), 3.86-3.94(m, 1H), 4.22(brs, 2/3H), 5.99-6.00(brd, J=6.4Гц, 2/3H), 6.22-6.23(brd,

J=6.4Гц, 1/3H), 7.00-7.04(m, 4/3H), 7.15-7.18(m, 2/3H), 7.22-7.27(m, 2H).

[0433]

Синтез (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Розчин (6S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідроксиоктагідрохінолізин-4-ону (203мг) у ДМФ (5.0мл) охолоджують до 0°C. Імідазол (262мг), TBSCl (291мг) та DMAP (9.42мг) послідовно додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі дві години. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат не додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат) одержуючи 183мг (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону та 31.8мг (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону. Характеристики (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.05(s, 3H), 0.76(s, 9H), 1.65-1.75(m, 2H), 1.75-1.85(m, 1H), 1.85-2.08(m, 2H), 2.08-2.20(m, 2H), 2.41-2.52(m, 1H), 2.52-2.70(m, 2H), 4.01-4.06(m, 1H), 4.26-4.27(m, 1H), 6.04(brd, J=6.4Гц, 1H), 7.03-7.08(m, 2H), 7.27-7.31(m, 2H).

Характеристики (6S*,8R*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.04(s, 3H), 0.07(s, 3H), 0.88(s, 9H), 1.57-1.63(m, 1H), 1.70-1.82(m, 4H), 1.86-1.99(m, 2H), 2.43-2.60(m, 3H), 3.29-3.35(m, 1H), 3.80-3.88(m, 1H), 6.17-6.19(m, 1H), 7.01-7.06(m, 2H), 7.13-7.16(m, 2H).

[0434]

Синтез (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

LDA (1.5М розчин у ТГФ, 1.11мл) додають до розчину (6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (298мг) у ТГФ (5.0мл) при 0°C. Реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину, а потім розчин 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (179мг) у ТГФ (3мл) додають до реакційного розчину. Реакційний розчин далі перемішують при 0°C 40 хвилин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 443мг сирого альдольного адуку.

Розчин сирого альдольного адуку (443мг) у метиленхлориді (7мл) охолоджують до 0°C. Триє-

тиламін (416мкл) та метансульфонілхлорид (115мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 5.5 годин. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, а потім сушать над сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском, одержуючи сиру мезильну сполуку. Метоксид натрію (121мг) та метанол (1.0мл) додають до розчину сирової мезильної сполуки у ТГФ, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 330мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.00(s, 3H), 0.05(s, 3H), 0.77(s, 9H), 1.75-1.96(m, 3H), 2.12(s, 3H), 2.12-2.24(m, 2H), 2.44-2.52(m, 1H), 2.84-3.02(m, 2H), 3.97(s, 3H), 4.11-4.20(m, 1H), 4.26-4.32(m, 1H), 6.08-6.12(m, 1H), 7.03-7.18(m, 7H), 7.22-7.40(m, 2H), 7.87(s, 1H).

[0435]

Синтез (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

TBAF (1.0M розчин у ТГФ, 1.15мл) додають до розчину (E)-(6S*,8S*,9aR*)-8-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону (330мг) у ТГФ (5.0мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 232мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.75-1.96(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.52-2.56(m, 1H), 2.78-2.84(m, 1H), 2.88-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.01-4.08(m, 1H), 4.26-4.30(m, 1H), 6.04-6.10(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.00-7.06(m, 4H), 7.16-7.34(m, 3H), 7.82(s, 1H), 7.82-7.84(m, 1H).

[0436]

Синтез (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону та (E)-(6R,8R,9aS)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону

Рацемат (E)-(6S*,8S*,9aR*)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-

іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону, одержаного вище (232мг), відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухоме фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 5.0 хвилин (89мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 9.7 хвилин (89мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 5.0 хвилин такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.75-1.96(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.52-2.56(m, 1H), 2.78-2.84(m, 1H), 2.88-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.01-4.08(m, 1H), 4.26-4.30(m, 1H), 6.04-6.10(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.00-7.06(m, 4H), 7.16-7.34(m, 3H), 7.82(s, 1H), 7.82-7.84(m, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 9.7 хвилин такі.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.75-1.96(m, 3H), 2.07-2.15(m, 1H), 2.17-2.27(m, 1H), 2.34(s, 3H), 2.52-2.56(m, 1H), 2.78-2.84(m, 1H), 2.88-2.96(m, 1H), 3.88(s, 3H), 4.01-4.08(m, 1H), 4.26-4.30(m, 1H), 6.04-6.10(m, 1H), 6.96(s, 1H), 7.00-7.06(m, 4H), 7.16-7.34(m, 3H), 7.82(s, 1H), 7.82-7.84(m, 1H).

[0437]

Синтез (E)-(6S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]-1,2,3,6,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

784мг цільової сполуки одержують з (E)-(6S,8S,9aR)-6-(4-фторфеніл)-8-гідрокси-3-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]октагідрохінолізин-4-ону (384мг) таким саме чином, як у Прикладі 71. Характеристики сполуки наступні.

¹H-NMP (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

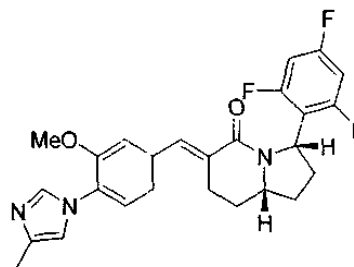
1.70-1.80(m, 1H), 1.85-1.98(m, 1H), 2.10-2.19(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.42-2.55(m, 1H), 2.70-2.82(m, 2H), 3.62-3.75(m, 1H), 3.88(s, 3H), 5.88-5.94(m, 1H), 6.04-6.10(m, 1H), 6.34(brs, 1H), 6.93(s, 1H), 6.96-7.07(m, 4H), 7.22-7.28(m, 1H), 7.4 9-7.52(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.80(s, 1H).

[0438]

Приклад 89

Синтез (3S,8aS)-6-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-3-(2,4,6-трифторфеніл)гексагідроіндолизин-5-ону

[Формула 64]



[0439]

Синтез етил (2R,5S)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піролідия-2-карбоксилату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-етилефіру (R)-5-оксопіролідия-1,2-дикарбонової кислоти (CAS No.128811-48-3; 5.7г) у тетрагідрофурані (30мл),

2,4,6-трифторфенілмагнійбромід (0.24M розчин у ТГФ; 100мл) додають по краплинах при -40°C протягом однієї години, реакційний розчин перемішують при -40°C 12 годин. Насичений водний розчин хлориду амонію та етилацетат додають до розчину. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =1:1) одержуючи 6.2г етил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-5-оксо-5-(2,4,6-трифторфеніл)пентаноату. Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (30мл) додають до розчину одержаного етил-(R)-2-трет-бутоксикарбоніламіно-5-оксо-5-(2,4,6-трифторфеніл)пентаноату в етилацетаті (30мл), розчин перемішують 12 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. 10% паладій-вуглець (100мг) додають до розчину осаду в етилацетаті (20мл) та етанолі (10мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при 1атм. 21 годину. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 4.34г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 274 [$M^+ + H$].

[0440]

Синтез [(2R,5S)-5-(2,4,6-трифторфеніл)піролідін-2-іл]метанола

LAH (724мг) додають до розчину етил(2R,5S)-5-(2,4,6-трифторфеніл)піролідін-2-карбоксилату (4.34г) у ТГФ (100мл) при -15°C протягом однієї години. Реакційний розчин перемішують при -15°C 19 годин. Воду (0.8мл), 5N розчин гідроксиду натрію(0.8 ущ) та воду (2.5мл) послідовно додають до реакційного розчину, суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 3.68г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 232 [$M^+ + H$].

[0441]

Синтез трет-бутил(2R,5S)-2-гідроксиметил-5-(2,4,6-трифторфеніл)піролідін-1-карбоксилату

Ди-трет-бутилдкарбонат (5.21г) додають до розчину [(2R,5S)-5-(2,4,6-трифторфеніл)піролідін-2-іл]метанола (3.68г) та триетиламіну (4.4мл) у ДМФ, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість годин. Імідазол (1г) додають до реакційного розчину, суміш перемішують одну годину. Потім етилацетат та крижаний 1N водний розчин соляної кислоти додають до розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =1:1)

одержуючи 2.82г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 332 [$M^+ + H$].

[0442]

Синтез трет-бутил (2R,5S)-2-((E)-2-етоксикарбонілвініл)-5-(2,4,6-трифторфеніл)піролідін-1-карбоксилату

Розчин DMSO (1.62г) у метиленхлориді (5мл) додають по краплинах до розчину оксалілхлориду (1.62г) у метиленхлориді (5мл) при -78°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 10 хвилин. Розчин трет-бутил(2R,5S)-2-гідроксиметил-5-(2,4,6-трифторфеніл)піролідін-1-карбоксилату (2.82г) у дихлорметані (5мл) додають по краплинах до реакційного розчину при -78°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 70 хвилин. Триетиламін (5.94мл) додають по краплинах до розчину, реакційний розчин перемішують при -78°C 40 хвилин. Змішаний розчин толуолу-ТГФ (1:1) та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину. Суміш повертають до кімнатної температури, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу послідовно промивають водним розчином 1N соляної кислоти, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском.

Триетилфосфонацетат (2.5мл) додають до суспензії гідриду натрію (з вмістом 60% мінеральної олії, 511мг) у ТГФ (70мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при тій самій температурі одну годину. Розчин осаду у ТГФ (30мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C 30 хвилин та при кімнатній температурі одну годину. Етилацетат та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат - 1:1) одержуючи 2.23г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 400 [$M^+ + H$].

[0443]

Синтез етил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноіл)-5-(2,4,6-трифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (10мл) додають до розчину трет-бутил(2R,5S)-2-((E)-2-етоксикарбонілвініл)-5-(2,4,6-трифторфеніл)піролідін-1-карбоксилату (2.23а) з етилацетаті (10мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години а потім концентрують під зниженим тиском. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, і органічну фазу відокремлюють. Органічна фаза сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Триетиламін (1.1мл), вінілоцтову кислоту (0.38мл) та $VO-PCl$ (1.58г) послідовно додають до розчину осаду у ТГФ (30мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 годин. Змішаний розчин толуолу-ТГФ (1:1) та 1N водний розчин соляної кислоти додають до реакційного розчину, і органі-

чну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають а 1N розчином гідроксиду натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1.35г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 368 [M⁺+H].

[0444]

Синтез (3S,8aR)-3-(2,4,6-трифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-5-ону
Розчин етил(E)-3-[(2R,5S)-1-(3-бутеноїл)-5-(2,4,6-трифторфеніл)піролідін-2-іл]акрилату (1.35г) та каталізатора Грабса другого покоління (155мг) у метиленхлориді (70мл) нагрівають із зворотнім холодильником дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім триетиламін (0.5мл) додають до реакційного розчину й суміш перемішують одну годину. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =1:1 -> етилацетат), одержуючи 548мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 268 [M⁺+H].

[0445]

Синтез (3S,8aR)-3-(2,4,6-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Оксид платини (25мг) додають до розчину (3S,8aR)-3-(2,4,6-трифторфеніл)-2,3,6,8a-тетрагідро-1H-індолізін-5-ону (548мг) у метанолі (5мл), реакційний розчин перемішують в атомосфері водню при 1 атм. при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 550мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 270 [M⁺+H].

[0446]

Синтез (3S,8aS)-6-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-3-(2,4,6-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону

Йодтриметилсилан (0.44мл) додають по краплях до розчину (3S,8aR)-3-(2,4,6-трифторфеніл)гексагідроіндолізін-5-ону (550мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (1.08мл) у метиленхлориді (10мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (777мг) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Насичений розчин тіосульфату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину. Суміш повертають до кімнатної температури, а потім органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Розчин осаду у триетилфосфіті (2мл) перемішують при 120°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури й концентрують під зниженим тиском. До розчину осаду у ТГФ (20мл) та етанолі (5мл) додають 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегід (443мг) та гідроксид літію моногідрат (258мг), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 3.5 години. Етилацетат та розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокрем-

люють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан:етилацетат =1:1 -> етилацетат -> етилацетат:метанол =9:1), одержуючи 523мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 468 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

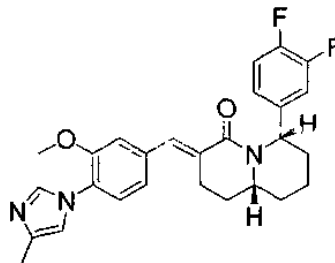
1.68-1.83(m, 1H), 1.93-2.10(m, 2H), 2.12-2.25(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.34-2.47(m, 1H), 2.64-2.75(m, 1H), 3.10(brd, J=16.4Гц, 1H), 3.74-3.82(m, 1H), 3.83 (s, 3H), 5.39(d, J=10.0Гц, 1H), 6.61(t, J=8.8Гц, 2H), 6.91(s, 1H), 7.02(brs, 1H), 7.05(brd, J=8.4Гц, 1H), 7.23(d, J=8.4Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.72(brs, 1H).

[0447]

Приклад 90

Синтез (6S,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}октагідрохінолізін-4-ону

[Формула 65]



[0448]

Синтез 1-трет-бутилефір-2-метилефіру (R)-6-оксопіперидин-1,2-дікарбонової кислоти

Тіонілхлорид (206мл) додають до метанолу (750мл) при -20°C протягом однієї години, реакційний розчин перемішують при -20°C 15 хвилин. (R)-6-оксопіперидин-2-карбонову кислоту (CAS#72002-30-3) (26.0г) додають до реакційного розчину при -20°C. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 13 годин, а потім концентрують під зниженим тиском. Триетиламін (62.2мл), DMAP (13.6г) та ді-трет-бутилдикарбонат (146г) додають до розчину осаду в ацетонітрилі (700мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві доби. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, і органічну фазу відокремлюють. Далі органічну фазу промивають розсоллом. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 32.5г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50(s, 9H), 1.65-1.85(m, 2H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.12-2.21(m, 1H), 2.45-2.63(m, 2H), 3.77(s, 3H), 4.68-4.74(s, 1H).

[0449]

Синтез метил (2R,6S)-6-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-карбоксилату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-метилефіру (R)-6-оксопіперидин-1,2-дикарбонової кислоти

(820мг) у ТГФ (12мл) додають 3,4-дифторфенілмагнійбромід (0.5М розчин у ТГФ, 7.0мл) в атмосфері азоту при -78°C протягом 20 хвилин. Реакційний розчин перемішують при температурі від -78°C до -10°C дві години, а потім гасять насиченим розчином хлориду амонію при -10°C . Воду додають до реакційного розчину, після чого екстрагують етилацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи метил (R)-2-трет-бутоксикарбоніламінь. 6-(3,4-дифторфеніл)-6-оксогексаноат (850мг). Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (25мл) додають до розчину метил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламінь-6-(3,4-дифторфеніл)-6-оксогексаноату (2.45г) в етилацетаті (25мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад підлучують насиченим розчином бікарбонату натрію. Потім хлороформ додають до осаду, суміш перемішують при кімнатній температурі дві години. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. 10% паладій-вуглець (150мг) додають до розчину осаду у метанолі (30мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі дві години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.25г цільової сполуки.

Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 256 $[\text{M}^+ + \text{H}]$. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.33-1.47(m, 1H), 1.48-1.60(m, 2H), 1.72-1.80(m, 1H), 1.95-2.03(m, 1H), 2.04-2.12(m, 1H), 2.16(brs, 1H), 3.48(dd, $J=11.2$, 2.8Гц, 1H), 3.63(dd, $J=11.2$, 2.8Гц, 1H), 3.74(s, 3H), 7.06-7.12(m, 2H), 7.21-7.28(m, 1H).

[0450]

Синтез (6S,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

Діетилціановосфонат (3.14мл) додають до розчину метил(2R,6S)-6-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-карбоксилату (1.6лг), вінілоцтової кислоти (1.78мл) та триетиламіну (5.27мл) у ДМФ (40мл) при 0°C , реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі п'ять годин. Етилацетат та 0.5N соляну кислоту додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи метил(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-карбоксилат. Борогідрид літію (315мг) додають до розчину метил(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-карбоксилату у ТГФ (40мл) при 0°C , реакційний розчин перемішують

при 0°C одну годину і при кімнатній температурі ще 5.5 годин. Реакційний розчин додають до охолодженого розчину хлориду амонію в етилацетаті, суміш перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1-[(2S,6R)-2-(3,4-дифторфеніл)-6-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-3-(3-бутен)-1-он. DMSO (0.92мл) додають до розчину оксалілхлориду (0.56мл) у дихлорметані (30мл) в атмосфері азоту при -78°C протягом п'яти хвилин, реакційний розчин перемішують при -78°C 10 хвилин. Розчин 1-[(2S,6R)-2-(3,4-дифторфеніл)-6-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-3-(3-бутен)-1-ону у дихлорметані (7мл) додають до реакційного розчину при -78°C протягом 20 хвилин, реакційний розчин перемішують при -78°C 20 хвилин. Триетиламін (2.7мл) додають до реакційного розчину при -78°C протягом 10 хвилин, а потім реакційний розчин перемішують при температурі -60°C 30 хвилин. Реакційний розчин гасять насиченим розчином хлориду амонію при -60°C й нагрівають до кімнатної температури. Потім етилацетат та 0.5N соляну кислоту додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу послідовно промивають водою та розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Триметилфосфоновіацетат (1.06мл) додають до змішаного розчину 60% гідриду натрію (161мг) у ТГФ (20мл) - ДМФ (4мл) при 0°C , реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Розчин осаду, одержаного вище, у ТГФ (3мл) додають до реакційного розчину при 0°C , реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційний розчин додають до охолодженого розчину хлориду амонію, після чого екстрагують етилацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи метил(E)-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-іл]акрилат та метил(Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-іл]акрилат. Розчин суміші метил(E)-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-іл]акрилату з метил(Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4-дифторфеніл)піперидин-2-іл]акрилату та каталізатора Грабса другого покоління (187мг) у метиленхлориді (140мл) нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім триетиламін (0.30мл) додають до реакційного розчину, суміш перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 418мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 264 $[\text{M}^+ + \text{H}]$.

[0451]

Синтез (6S,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Оксид платини (48мг) додають до розчину (6S,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону (558мг) у метанолі (15мл), реакційний розчин перемішують у потоці водню при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 400мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 266 [M⁺+H].

[0452]

Синтез (6S,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}октагідрохінолізин-4-ону

Йодтриметилсилан (0.34мл) додають до розчину (6S,9aR)-6-(3,4-дифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

(400мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (0.80мл) у метилхлориді (13мл) в атмосфері азоту при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (575мг) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину.

Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи йодну сполуку. Суміш одержаної йодної сполуки з триетилфосфітом (6мл) перемішують при 120°C п'ять годин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Гідроксид літію моногідрат (190мг) додають до змішаного розчину осаду та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (392мг) у тетрагідрофурані (15мл) та етанолі (5мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість годин. Етилацетат додають до реакційного розчину, який далі послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носіє: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат), а потім у хроматографічній колонці з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 490мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

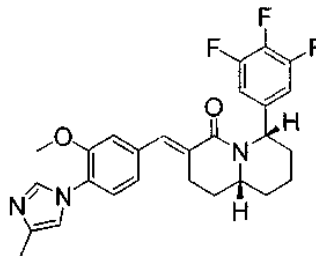
1.33-1.82(m, 5H), 2.00-2.10(m, 1H), 2.10-2.30(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.66-2.77(m, 1H), 3.07-3.16(m, 1H), 3.75-3.85(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.48(brs, 1H), 6.92-6.95(m, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 7.02-7.16(m, 4H), 1.24-1.30(m, 1H), 7.72(d, J=1.2Гц, 1H), 7.81(brd, J=2.4Гц, 1H).

[0453]

Приклад 91

Синтез (6S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}октагідрохінолізин-4-ону

[Формула 66]



[0454]

Синтез метил (2R, 6S)-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-карбоксилату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-метилефіру (R)-6-оксопіперидин-1,2-дикарбонової кислоти (13.0г) у ТГФ (140мл) додають 3,4,5-трифторфенілмагнійбромід (одержаний з 1-бром-3,4,5-трифторбензолу (11.7г) та магнію (1.48г) за способом, описаним у Org. Synth., 2001, 79, 176) в атмосфері азоту при -78°C протягом 30 хвилин. Реакційний розчин перемішують при температурі від -78°C до -10°C дві години, а потім гасять насиченим розчином хлориду амонію при -10°C. Воду додають до реакційного розчину, після чого екстрагують етилацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (150мл) додають до розчину осаду в етилацетаті (150мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дев'ять годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад підлужують насиченим розчином бікарбонату натрію. Потім хлороформ додають до осаду, суміш перемішують при кімнатній температурі дві години. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. 10% паладій-вуглець (700мг) додають до розчину осаду у метанолі (200мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі дев'ять годин. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 5.47г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 274 [M⁺+H].

[0455]

Синтез (6S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

Діетилціанофосфонат (10.0мл) додають до розчину метил(2R,6S)-6-(3,4,5-дифторфеніл)піперидин-2-карбоксилату (5.47г), вінілоцтової кислоти (5.67мл) та триетиламіну (16.8мл) у ДМФ (140мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C п'ять годин. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, а потім

концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи метил(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-карбоксилат. Метил(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-карбоксилат розчиняють у ТГФ (120мл). Борогідрид літію (826мг) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин додають до охолодженого розчину хлориду амонію в етилацетаті, суміш перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1-[(2S,6R)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-6-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-(3-бутен)-1-он. DMSO (1.18мл) додають до розчину оксалілхлориду (1.36мл) у дихлорметані (90мл) в атмосфері азоту при -78°C протягом п'яти хвилин, реакційний розчин перемішують при -78°C 10 хвилин. Розчин 1-[(2S,6R)-2-(3,4,5-трифторфеніл)-6-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-(3-бутен)-1-ону у дихлорметані (10мл) додають до реакційного розчину при -78°C протягом 20 хвилин, реакційний розчин перемішують при -78°C 20 хвилин. Триетиламін (8.65мл) додають до реакційного розчину при -78°C протягом 10 хвилин, а потім реакційний розчин перемішують при -50°C одну годину. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи осад. Триметилфосфонацетат (3.44мл) додають до змішаного розчину 60% гідриду натрію (520мг) у ТГФ (70мл) - ДМФ (14мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Розчин осаду, одержаного вище, у ТГФ (10мл) додають до реакційного розчину при 0°C, суміш перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційний розчин додають до охолодженого розчину хлориду амонію, після чого екстрагують етилацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи метил(E)-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-іл]акрилат та метил(Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-іл]акрилат. Розчин суміші метил(E)-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-іл]акрилату з метил(Z)-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноіл)-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперидин-2-іл]акрилатом та каталізатором Грабса другого покоління (707мг) у метилхлориді (300мл) нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім триетиламін (1.15мл) додають до реакційного розчину, суміш перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують коло-

нковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 2.01г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 282 [M⁺+H].

[0456]

Синтез

(6S,9aR)-6-(3,4,5-

трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Оксид платини (162мг) додають до розчину (6S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону (2.01г) у метанолі (50мл), реакційний розчин перемішують у потоці водню при кімнатній температурі сім годин. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.73г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 284 [M⁺+H].

[0457]

Синтез (6S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}октагідрохінолізин-4-ону

Йодтриметилсилан (1.41мл) додають до розчину (6S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (1.79г) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (3.34мл) у метилхлориді (50мл) в атмосфері азоту при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (2.41г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи (6S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-іосіооктагідрохінолізин-4-ону. Суміш (6S,9aR)-6-(3,4,5-трифторфеніл)-3-іосіооктагідрохінолізин-4-ону з триетилфосфітом (20мл) перемішують при 120°C три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Гідроксид літію моногідрат (792мг) додають до змішаного розчину осаду та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (1.64г) у тетрагідрофурані (45мл) та етанолі (15мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі чотири години. Етилацетатом додають до реакційного розчину, який далі послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем. Одержану органічну фазу сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носій: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат), а потім у хроматографічній колонці з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 2.46г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.): 1.34-1.85(m, 5H), 2.05-2.30(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.65-2.76(m, 1H), 3.12(brd, J=16.0Гц, 1H), 3.79(brt, J=11.2Гц, 1H), 3.86(s, 3H), 5.43(brs, 1H), 6.84-

ESI-MS; m/z 482 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

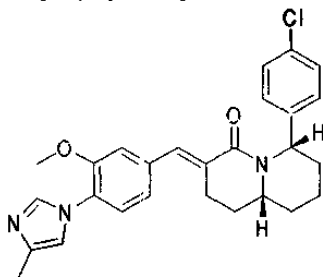
1.34-1.85(m, 5H), 2.05-2.30(m, 3H), 2.30(s, 3H), 2.65-2.76(m, 1H), 3.12(brd, J=16.0Гц, 1H), 3.79(brt, J=11.2Гц, 1H), 3.86(s, 3H), 5.43(brs, 1H), 6.84-

6.92(m, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.02-7.07(m, 2H), 7.24-7.28(m, 1H), 7.72(brs, 1H), 7.79(brs, 1H).

[0458]

Приклад 92

Синтез (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}октагідрохінолізин-4-ону
[Формула 67]



[0459]

Синтез метил (2R,6S)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-карбоксилату

До розчину 1-трет-бутилефір-2-метилефіру (R)-6-оксопіперидин-1,2-дикарбонової кислоти (9.00г) у ТГФ (120мл) додають 4-хлорфенілмагнійбромід (1.0M розчин у діетилетері, 42мл) в атмосфері азоту при -78°C протягом 20 хвилин. Реакційний розчин нагрівають від -78°C до -40°C протягом 1.5 годин з перемішуванням, а потім гасять насиченим розчином хлориду амонію при -40°C. Воду додають до реакційного розчину, після чого його екстрагують етилацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи метил (R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-6-(4-хлорфеніл)-6-скогексаноат (9.53г). Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (90мл) додають до розчину метил(R)-2-трет-бутоксикарбоніламін-6-(4-хлорфеніл)-6-оксогексаноату (9.53г) в етилацетаті (90мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад підлучують насиченим розчином бікарбонату натрію. Потім хлороформ додають до осаду, суміш перемішують при кімнатній температурі дві години. Органічну фазу відокремлюють, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Ціаноборогідрид натрію (3.29г), а потім оцтову кислоту (4.27мл) додають до розчину осаду у метанолі (150мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину і при кімнатній температурі одну годину. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, після чого екстрагують хлороформом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат) та отверджують гептан-діізопропілєтером, одержуючи 2.47г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 254 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР(CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.38-1.60(m, 3H), 1.72-1.78(m, 1H), 1.96-2.03(m, 1H), 2.05-2.12(m, 1H), 2.17(brs, 1H), 3.49(dd, J=10.8,2.8Гц, 1H), 3.63(dd, J=11.2, 2.8Гц, 1H), 3.73(s, 3H), 7.25-7.34(m, 4H).

[0460]

Синтез [(2R,6S)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-іл]метанолу

Метил(2R,6S)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-карбоксилат (2.47г) додають до суспензії алюмогідриду літію (508мг) у ТГФ (50мл) в атмосфері азоту при -20°C, реакційний розчин перемішують при -20°C одну годину. Воду (0.51мл), 5N розчин гідроксиду натрію (0.51мл) та воду (1.53мл) послідовно додають до реакційного розчину при -20°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15 хвилин. Етилацетат додають до реакційного розчину. Потім реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.90г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 226 [M⁺+H].

[0461]

Синтез (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону

Триетиламін (2.20мл), вінілоцтову кислоту (1.16мл) та BOPCl (3.47г) послідовно додають до розчину [(2R,6S)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-іл]метанолу (2.36г) у ТГФ при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі п'ять годин. Змішаний розчин етилацетату з толуолом (1:1) та 0.5N соляну кислоту додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу послідовно промивають 0.5N розчином гідроксиду натрію, насиченим розчином бікарбонату натрію та розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 1-[(2S,6R)-2-(4-хлорфеніл)-6-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-(3-бутен)-1-он. DMSO (1.04мл) додають до розчину оксалілхлориду (1.20мл) у дихлорметані (70мл) в атмосфері азоту при -78°C протягом п'яти хвилин, реакційний розчин перемішують при -78°C 10 хвилин. Розчин 1-[(2S,6R)-2-(4-хлорфеніл)-6-(гідроксиметил)піперидин-1-іл]-(3-бутен)-1-ону у дихлорметані (10мл) додають до реакційного розчину при -78°C протягом 20 хвилин, реакційний розчин перемішують при -78°C 20 хвилин. Триетиламін (7.64мл) додають до реакційного розчину при -78°C протягом 10 хвилин, а потім реакційний розчин перемішують при -50°C одну годину. Реакційний розчин додають до води, після чого екстрагують етилацетатом. Одержаний екстракт промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи сирі альдегідну сполуку (2.68г). Триметилфосфонацетат (2.73мл) додають до змішаного розчину 60% гідриду натрію (413мг) у ТГФ (50мл) - ДМФ (10 млі при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Розчин сирі альдегідної сполуки, одержаної вище (2.41г), у ТГФ (10мл) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційний роз-

чин додають до охолодженого розчину хлориду амонію, після чого екстрагують етилацетатом. Одержаний екстракт сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи низькополярний ізомер метил-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноїл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-іл]акрилату (0.65г) та високополярний ізомер метил-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноїл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-іл]акрилату (L.10г). Розчин низькополярного ізомеру метил-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноїл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-іл]акрилату (0.65г) та каталізатора Грабса другого покоління (± 58 мг) у метиленхлориді (60мл) нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім триетиламін (0.26мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин та концентрують під зниженим тиском. Подібним чином розчин високополярного ізомеру метил-3-[(2R,6S)-1-(3-бутеноїл)-6-(4-хлорфеніл)піперидин-2-іл]акрилату (1.10г) та каталізатора Грабса другого покоління (2.68мг) у метиленхлориді (100мл) нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім триетиламін (0.44мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 10 хвилин та концентрують під зниженим тиском. Осади з обох ізомерів зливають та очищують у хроматографічній колонці з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.09г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 262 [$M^+ + H$].

[0462]

Синтез (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)октагідрохінолізин-4-ону

Оксид платини (95мг) додають до розчину (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3,6,7,8,9,9a-гексагідрохінолізин-4-ону (1.09г) у метанолі (50мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 877мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 264 [$M^+ + H$].

[0463]

Синтез (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}октагідрохінолізин-4-ону

Йодтриметилсилан (0.74мл) додають до розчину (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)октагідрохінолізин-4-ону (877мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (1.76мл) у метиленхлориді (25мл) в атмосфері азоту при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (1.26г) додають до реакційного розчину при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Розчин тіосульфату натрію та етилацетат додають до реакційного роз-

чину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-йодоктагідрохінолізин-4-он. Суміш (6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-3-йодоктагідрохінолізин-4-ону з триетилфосфітом (10мл) перемішують при 120°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском, одержуючи діетил-[(6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-4-оксооктагідрохінолізин-3-іл]фосфонат. Гідроксид літію моногідрат (422мг) додають до змішаного розчину діетил-[(6S,9aR)-6-(4-хлорфеніл)-4-оксооктагідрохінолізин-3-іл]фосфонату та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (869мг) у тетрагідрофурані (21мл) та етанолі (7мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан-етилацетат), а потім у хроматографічній колонці з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат -> етилацетат-метанол), одержуючи 1.07г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 462 [$M^+ + H$]. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

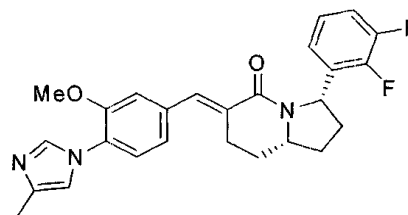
1.33-1.80(m, 5H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.11-2.30(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.66-2.78(m, 1H), 3.07-3.17(m, 1H), 3.76-3.87(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.51(brs, 1H), 6.92-6.95(m, 1H), 7.02-7.07(m, 2H), 7.20(brd, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.24-7.32(m, 3H), 7.72(d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.81(brd, $J=2.8$ Гц, 1H)

[0464]

Приклад 93

Синтез (E)-(3S,8aS)-3-(2,3-дифторфеніл)-6-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензиліден]гексагідроіндолізін-5-ону

[Формула 68]



[0465]

Цільову сполуку одержують таким само чином, як у Прикладі 56.

ESI-MS; m/z 450 [$M^+ + H$]. 1H -НМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

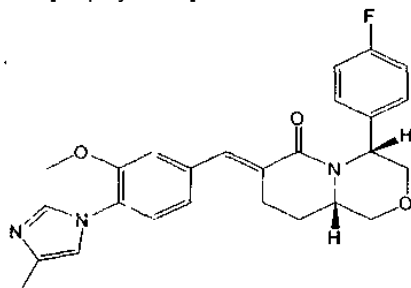
1.62-1.88(m, 2H), 1.86-1.96(m, 1H), 2.02-2.14(m, 1H), 2.26-2.45(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.68-2.82(m, 1H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.76-3.90(m, 1H), 3.85(s, 3H), 5.48(d, $J=9.2$ Гц, 1H), 6.74-6.82(m, 1H), 6.81(s, 1H), 6.90-7.12(m, 4H), 7.20-7.30(m, 1H), 7.72(d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.77(d, $J=2.4$ Гц, 1H).

[0466]

Приклад 94

Синтез (4R,9aS)-4-(4-фторфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

[Формула 69]



[0467]

18.9мг цільової сполуки одержують з [(3S,5R)-5-(4-фторфеніл)морфолін-3-іл]метанолу (250мг) таким саме чином, як у Прикладах 82 та 83.

Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 448 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

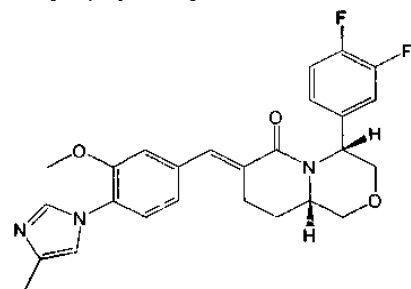
1.62-1.73(m, 1H), 1.94-1.99(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.75-2.84(m, 1H), 3.12-3.17(m, 1H), 3.66(dd, $J=11.2$, 11.2Гц, 1H), 3.85(s, 3H), 3.91-3.99(m, 2H), 4.11-4.20(m, 1H), 4.35(dd, $J=12.0$, 3.6Гц, 1H), 5.14(t, $J=4.0$ Гц, 1H), 6.94(s, 1H), 7.01-7.07(m, 4H), 7.25-7.27(m, 1H), 7.31-7.34(m, 2H), 7.72(s, 1H), 7.78(s, 1H).

[0468]

Приклад 95

Синтез (4R, 9aS)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

[Формула 70]



[0469]

Синтез (4R,9aS)-4-(3,4-дифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

18мг цільової сполуки одержують з [(3S,5R)-5-(3,4-дифторфеніл)морфолін-3-іл]метанолу (779мг) таким саме чином, як у Прикладах 82 та 83. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 268 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.50-1.70(m, 1H), 1.80-1.92(m, 2H), 1.98-2.06(m, 1H), 2.42-2.46(m, 2H), 3.57(dd, $J=11.6$, 11.6Гц, 1H), 3.67(dd, $J=12.0$, 6.4Гц, 1H), 3.80-3.88(m, 1H), 3.92(dd, $J=12.0$, 4.0Гц, 1H), 4.17(dd, $J=12.4$ Гц, 4.0Гц, 1H), 4.78(dd, $J=6.0$ Гц, 4.0Гц, 1H), 6.98-7.03(m, 1H), 7.04-7.13(m, 2H).

[0470]

Синтез (4R,9aS)-4-(3,4-дифторфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

1.5мг цільової сполуки одержують з [(4R,9aS)-4-(3,4-дифторфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону (8мг) та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегіду (39мг) таким саме чином, як у Прикладах 75 and 76. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 466 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

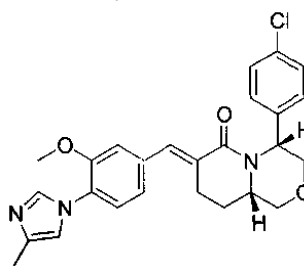
1.65-1.80(m, 1H), 1.96-2.01(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.74-2.84(m, 1H), 3.12-3.19(m, 1H), 3.65(dd, $J=11.2$, 11.2Гц, 1H), 3.86(s, 3H), 3.90-3.97(m, 2H), 4.09-4.18(m, 1H), 4.34(dd, $J=12.4$, 3.6Гц, 1H), 5.09(t, $J=4.0$ Гц, 1H), 6.93(s, 1H), 7.01-7.19(m, 5H), 7.26-7.28(m, 1H), 7.74(s, 1H), 7.78(brd, $J=2.8$ Гц, 1H).

[0471]

Приклад 96

Синтез (4R,9aS)-4-(4-хлорфеніл)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

[Формула 71]



Синтез (S)-5-бензилоксиметилморфолін-3-ону

Хлорацетилхлорид (0,242мл) додають до змішаного розчину (R)-(+)-2-аміно-3-бензилоксид-1-пропанолу (500г) у толуолі (7мл) та 2N розчину гідроксиду натрію (7мл) при охолодженні до криги. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Потім ТГФ та розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, потім сушать над безводним сульфатом магнію і концентрують під зниженим тиском. Йодид натрію (82,7мг) та трет бутоксид калію (681мг) додають до розчину одержаного осаду в ТГФ при охолодженні до криги. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі: одну годину. Потім, насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 387мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

3.42(t, $J=9.2$ Гц, 1H), 3.54(dd, $J=9.2, 5.2$ Гц, 1H), 3.62(dd, $J=12.0$, 6.0Гц, 1H), 3.75(m, 1H), 3.86(dd, $J=12.0$, 4.0Гц, 1H), 4.12(d, $J=16.8$ Гц, 1H), 4.18(d, $J=16.8$ Гц, 1H), 4.53(s, 2H), 6.29(bs, 1H), 7.28-7.40(m, 5H).

[0472]

Синтез трет-бутил (S)-3-бензилоксиметил-5-оксоморфолін-4-карбоксилату

Диметиламінопіридин (224мг) та ди-трет-бутилдикарбонат (1.2г) додають до розчину (S)-5-бензилоксиметилморфолін-3-ону (810мг) в ацетонітрилі (20мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі три години. Потім воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Органічну фазу промивають розсолем, а потім сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 1.1г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.50(s, 9H), 3.57(dd, J=8.8, 4-8Гц, 1H), 3.68-3.75(m, 2H), 4.08-4.28(m, 4H), 4.53(d, J=12.0Гц, 1H), 4.58(d, J=12.0Гц, 1H), 7.25-7.36(m, 5H).

[0473]

Синтез трет-бутил (R)-3-(трет-бутилдифенілсиланілоксиметил)-5-оксоморфолін-4-карбоксилату

Гідроксид паладію (873мг) та каталітичну кількість оцтової кислоти додають до розчину трет-бутил (S)-3-бензилоксиметил-5-оксоморфолін-4-карбоксилату (2г) в етилацетаті (30мл). Реакційний розчин перемішують в атмосфері водню 12 годин, а потім фільтрують крізь целіт. Етилацетат додають до фільтрату. Одержаний розчин послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Імідазол (1.06г) та трет-бутилдифенілхлорсилан (2.03мл) додають до розчину одержаного осаду у ДМФ (15мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Воду та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи 1.47г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.06(s, 9H), 1.44(s, 9H), 3.68(dd, J=9.6, 4.0Гц, 1H), 3.77(dd, J=12.0, 2.4Гц, 1H), 3.85(t, J=9.6Гц, 1H), 4.09-4.25(m, 3H), 4.37(dd, J=12.8, 1.2Гц, 1H), 7.35-7.45(m, 6H), 7.62-7.66(m, 4H).

[0474]

Синтез трет-бутил {(R)-1-(трет-бутилдифенілсиланілоксиметил)-2-[2-(4-хлорфеніл)-2-оксоетокси]етил}карбамату

4-хлорфенілмагнійбромід (1М розчин у діетилетері, 3.44мл) додають по краплинах до розчину трет-бутил (R)-3-(трет-бутилдифенілсиланілоксиметил)-5-оксоморфолін-4-карбоксилату (1.47г) у ТГФ (35мл) при -50°C протягом п'яти хвилин, реакційний розчин перемішують при температурі -40°C одну годину. Насичений розчин хлориду амонію додають до розчину малими порціями при -40°C, реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Етилацетат

додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, а потім сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат) одержуючи 1.48г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 604 [M⁺+Na].

[0475]

Синтез [(3S,5R)-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]метанолу

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (18мл) додають до трет-бутил {(R)-1-(трет-бутилдифенілсиланілоксиметил)-2-[2-(4-хлорфеніл)-2-оксоетокси]етил}карбамату (960мг) при охолодженні до криги. Реакційний розчин перемішують при охолодженні до криги 30 хвилин, далі при кімнатній температурі 30 хвилин, а потім концентрують під зниженим тиском. Оксид платини (37.4мг) додають до розчину одержаного осаду у метанолі (18мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до фільтрату, і органічну фазу відокремлюють. Органічну фазу послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та розсолем. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (розчинник: гептан-етилацетат), одержуючи сирий продукт. АІМ розчин тетрабутиламонійфториду у ТГФ (0.947мл) додають до розчину одержаного сирого продукту у ТГФ (5мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсолем, а потім сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (розчинник: гептан-етилацетат), одержуючи 86мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

3.16-3.26(m, 2H), 3.39(dd, J=10.8, 10.4Гц, 1H), 3.53(dd, J=10.8, 5.6Гц, 1H), 3.67(dd, J=10.8, 4.0Гц, 1H), 3.78(dd, J=11.6, 3.2Гц, 1H), 3.86(dd, J=10.8, 3.2Гц, 1H), 4.00(dd, J=10.4, 3.2Гц, 1H), 7.29(dd, J=8.4, 2.4Гц, 2H), 7.34(dd, J=8.4, 2.4Гц, 2H).

[0476]

Синтез 9H-флуорен -9-ілметил(3R,5S)-3-(4-хлорфеніл)-5-гідроксиметилморфолін-4-карбоксилату

9-флуоренілметилхлорформіат (122мг) додають до змішаного розчину [(3S,5R)-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]метанолу (86мг) у метиленхлориді (3мл) та насиченому розчині бікарбонату натрію (3мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі вісім годин. Потім хлороформ та насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу проми-

вають розсоллом, а потім сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (розчинник: гептан-етилацетат), одержуючи 153мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 472 [$M^+ + Na$].

[0477]

Синтез метил-3-[(3S,5R)-5-(4-хлорфеніл) морфолін-3-іл]акрилату

Оксалілхлорид (0.148мл) додають до краплинах до розчину DMSO (0.145мл) у дихлорметані (4мл) при -78°C , реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 20 хвилин. Розчин 9Н-флуорен-9-ілметил-(3R,5S)-3-(4-хлорфеніл)-5-гідроксиметилморфолін-4-карбоксилату (153мг) у дихлорметані (3мл) додають по краплинах до реакційного розчину при -78°C , реакційний розчин перемішують при тій самій температурі 30 хвилин. Триетиламін (0.474мл) додають по краплинах до реакційного розчину, який далі перемішують при -78°C 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури. Етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Органічну фазу промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи сиру альдегідну сполуку. Триметилфосфонацетат (0.098мл) додають до змішаного розчину гідриду натрію (з вмістом 60% мінеральної олії, 23.1мг) у ТГФ (3мл) та ДМФ (1мл) при 0°C , реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Розчин одержаної сирової альдегідної сполуки у ТГФ (2мл) додають до реакційного розчину при 0°C , реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, а потім сушать над безводним сульфатом магнію й концентрують під зниженим тиском. Діетиламін (0.6мл) додають до розчину одержаного осаду в ацетонітрилі (3мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 30 хвилин. Реакційний розчин розбавляють толуолом та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (розчинник: гептан-етилацетат), одержуючи 89мг E/Z суміші ізомерів цільової сполуки.

Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 282 [$M^+ + H$].

[0478]

Синтез метил-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]-(E)-акрилату та метил-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]-(Z)-акрилату

TEA (88.4мкл) додають до розчину метил-3-[(3S, 5R)-5-(4-хлорфеніл) морфолін-3-іл] акрилату (89мг), вінілоцтової кислоти (40.4мкл), та біс (2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінхлориду (121мг) у Т.7Ф (4мл) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Потім 1N розчин соляної кислоти та етилацетат додають до реакційного розчину, і органі-

чну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу послідовно промивають 1N розчином гідроксиду натрію та розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 52.3мг метил-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]-(E)-акрилату та 35.1мг метил-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]-(Z)-акрилату. Характеристики ізомерів такі.

Метил-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]-(E)-акрилат

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

3.13-3.20(m, 2H), 3.61(s, 3H), 3.76-3.85(m, 2H), 4.09(d, $J=11.6\text{Гц}$, 1H), 4.55(d, $J=8.0\text{Гц}$, 1H), 4.57(m, 1H), 5.16(d, $J=16.8\text{Гц}$, 1H), 5.23(d, $J=10.4\text{Гц}$, 1H), 5.49(bs, 1H), 5.59(d, $J=16.0\text{Гц}$, 1H), 5.94-6.04(m, 1H), 6.49(dd, $J=16.8$, 6.0Гц, 1H), 7.25(d, $J=8.4\text{Гц}$, 2H), 7.44(d, $J=8.4\text{Гц}$, 2H).

Метил-3-[(3S,5R)-4-(3-бутеноїл)-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]-(Z)-акрилат

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

3.05(dd, $J=15.6$, 5.6Гц, 1H), 3.23(dd, $J=15.6$, 8Гц, 1H), 3.71(s, 3H), 3.79-3.88(m, 2H), 4.02(d, $J=11.6\text{Гц}$, 1H), 4.60(d, $J=12.4\text{Гц}$, 1H), 5.13-5.21(m, 2H), 5.62(d, $J=11.6\text{Гц}$, 1H), 5.65-5.69(m, 2H), 5.91-6.02(m, 2H), 7.27(d, $J=8.4\text{Гц}$, 2H), 7.60(d, $J=8.4\text{Гц}$, 2H).

[0479]

Синтез (4R,9aS)-4-(4-хлорфеніл)гексагідропіридо[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону

Каталізатор Грабса другого покоління (21.3мг) додають до розчину метил-3-[(3S,5R)-4-бут-3-еноїл-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]-(E)-акрилату та метил-3-[(3S,5R)-4-бут-3-еноїл-5-(4-хлорфеніл)морфолін-3-іл]-(Z)-акрилату (87.9мг) у дихлорметані (10мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником в атмосфері азоту 1.5 години. Реакційний розчин повертають до кімнатної температури. Триетлламін (500мкл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують 10 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан-етилацетат), одержуючи сирий продукт. Оксид платини (6.02мг) додають до розчину сирового продукту у метанолі (3мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (розчинник: гептан-етилацетат), одержуючи 48.7мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 266 [$M^+ + H$]. ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ (ч. на млн.):

1.50-1.59(m, 1H), 1.81-1.90(m, 2H), 1.97-2.03(m, 1H), 2.41-2.45(m, 2H), 3.56(t, $J=10.8\text{Гц}$, 1H), 3.67(dd, $J=12.0$, 6.4Гц, 1H), 3.79-3.85(m, 1H), 3.90(dd, $J=10.4$, 3.6Гц, 1H), 4.15(dd, $J=12.0$, 4.0Гц, 1H), 4.78(dd, $J=10.4$, 4.0Гц, 1H), 7.19(d, $J=8.4\text{Гц}$, 2H), 7.26(d, $J=8.4\text{Гц}$, 2H).

[0480]

Синтез діетил[(4R,9aS)-4-(4-хлорфеніл)-6-оксооктагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-7-іл]фосфонату

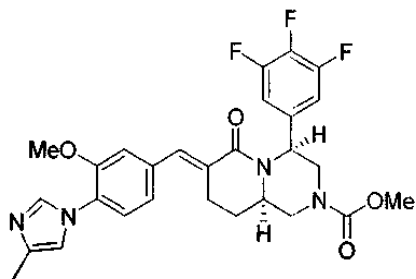
Йодтриметилсилан (52.1мкл) додають до розчину (4R,9aS)-4-(4-хлорфеніл)гексагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону (48.7мг) та N,N,N',N'-тетраметилетилендіаміну (96.7мкл) у дихлорметані (2мл) в атмосфері азоту при 0°C, реакційний розчин перемішують при охолодженні до криги 30 хвилин. Йод (55.7мг) додають до реакційного розчину при охолодженні до криги, реакційний розчин перемішують при охолодженні до криги 30 хвилин. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи сирі йодну сполуку. Триетилфосфіт (1мл) додають до одержаної сирі йодної сполуки, суміш перемішують при 120°C одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 73.5мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 402 [M⁺+H].

[0481]

Синтез (4R,9aS)-4-(4-хлорфеніл)-7-[1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден]гексагідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-6-ону
Гідроксид літію моногідрат (13.1мг) додають до змішаного розчину діетил[(4R,9aS)-4-(4-хлорфеніл)-6-оксооктагідропіrido[2,1-

[Формула 72]



Синтез 1,2,3-трифтор-5-((E)-2-нітровініл)бензолу

Ацетат амонію (7.3г) додають до розчину 3,4,5-трифторбензальдегіду (12.6г) та нітрометану (17.1мл) в оцтовій кислоті (50мл), реакційний розчин перемішують при 100°C три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури а потім концентрують під зниженим тиском. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =9:1), одержуючи 10.5г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

c[1,4]оксазин-7-іл]фосфонату (73.5мг) та 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегід (47.5мг) у ТГФ (1.5мл) та етанолі (0.5мл) при кімнатній температурі, реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 1.5 години. Етилацетат та воду додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носій: Chromatogex NH; елюент: гептан-етилацетат), одержуючи 68.4мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 464 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

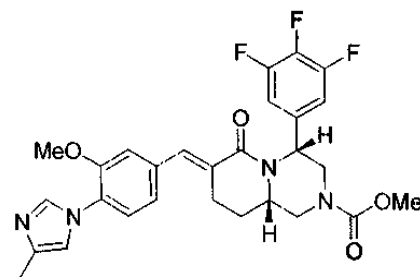
1.65-1.73(m, 1H), 1.92-2.03(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.73-2.83(m, 1H), 3.10-3.20(m, 1H), 3.64(t, J=11.2Гц, 1H), 3.84(s, 3H), 3.93(dd, J=12.0, 4.8Гц, 2H), 4.10-4.17(m, 1H), 4.33(dd, J=12.0, 4.0Гц, 1H), 5.10(t, J=4.0Гц, 1H), 6.92(t, J=1.2Гц, 1H), 7.00-7.04(m, 2H), 7.24-7.33(m, 5H), 7.70(d, J=1.6Гц, 1H), 7.76(d, J=2.4Гц, 1H).

[0482]

Приклади 97 та 98

Синтез метил(4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-2-карбоксилату та метил(4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-2-карбоксилату

[0483]



7.19(dd, J=7.2, 6.0Гц, 2H), 7.48(d, J=13.6Гц, 1H), 7.85(d, J=13.6Гц, 1H).

[0484]

Синтез N1-аліл-1-(3,4,5-трифторфеніл)етан-1,2-діаміну

Аліламін (9.8мл) додають до розчину 1,2,3-трифтор-5-((E)-2-нітровініл)бензолу (6.6г) у ТГФ (30мл). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 2.5 години, а потім концентрують під зниженим тиском. Порошок цинку (10.6г) додають до розчину осаду в етанолі (35мл) та концентрованої соляної кислоти (35мл) при 0°C, та реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин і при кімнатній температурі 15 годин. Реакційний розчин додають до крижаного розчину аміаку, реакційну суміш екстрагують хлороформом. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим

тиском, одержуючи 7.52г сирової цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 231 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

2.71(dd, J=12.8, 7.2Гц, 1H), 2.88(dd, J=12.8, 4.8Гц, 1H), 3.02(dd, J=14.0, 8.0Гц, 1H), 3.14(dd, J=14.0, 5.2Гц, 1H), 3.58(dd, J=7.2, 4.8Гц, 1H), 5.06-5.18(m, 2H), 5.80-5.91(m, 1H), 6.98(dd, J=8.8, 6.8Гц, 2H).

[0485]

Синтез етил(S*)-1-[(R*)-2-аліламін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]азіридин-2-карбоксилату та етил(S*)-1-[(S*)-2-аліламіно-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]азіридин-2-карбоксилату

IPEA (17мл) та етил-2,3-дібромпропіонат (7.1мл) додають до розчину N1-аліл-1-(3,4,5-трифторфеніл)етан-1,2-діаміну (7.52г) у 1,2-дихлоретані (70мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 18 годин. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> етилацетат), одержуючи 3.0г низькополярного ізомеру цільової сполуки та 2.7г високополярного ізомеру цільової сполуки. Характеристики ізомерів такі.

Низькополярний ізомер

ESI-MS; m/z 329 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.28(t, J=7.2Гц, 3H), 1.50(d, J=6.4Гц, 1H), 2.01(dd, J=6.4, 3.2Гц, 1H), 2.14(d, J=3.2Гц, 1H), 2.22(dd, J=12.0, 4.8Гц, 1H), 2.67(dd, J=12.0, 8.0Гц, 1H), 3.02(dd, J=14.4, 6.8Гц, 1H), 3.13(dd, J=14.4, 5.2Гц, 1H), 3.83(dd, J=8.0, 4.8Гц, 1H), 4.14-4.25(m, 2H), 5.06-5.19(m, 2H), 5.79-5.90(m, 1H), 6.95-7.02(m, 2H).

Високополярний ізомер

ESI-MS; m/z 329 [M⁺+H]. ¹H-NMP(CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.28(t, J=7.2Гц, 3H), 1.63(dd, J=6.4, 0.8Гц, 1H), 1.84(dd, J=6.8, 3.2Гц, 1H), 1.97(dd, J=12.0, 5.2Гц, 1H), 2.20(dd, J=3.2, 0.8Гц, 1H), 2.87(dd, J=12.0, 8.4Гц, 1H), 2.96-3.03(m, 1H), 3.10-3.17(m, 1H), 3.90(dd, J=8.4, 5.2Гц, 1H), 4.17(q, J=7.2Гц, 2H), 5.05-5.15(m, 2H), 5.77-5.86(m, 1H), 6.96-7.06(m, 2H).

[0486]

Синтез етил-1-[2-трет-бутоксикарбоніламін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]азіридин-2-карбоксилату 1,3-диметилбарбітурову кислоту (4.28г) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (1.05г) додають до розчину низькополярного ізомеру етил-1-[2-аліламін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]азіридин-2-карбоксилату (3.0г) у метиленхлориді (50мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. 1N розчин гідроксиду натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Триетиламін (5.1мл) та ді-трет-бутилдикарбонат (3.99г) додають до розчину осаду у метиленхлориді (50мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі

рі 19 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =1:1), одержуючи 1.95г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 389 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.29(t, J=7.2Гц, 3H), 1.54-1.57(m, 1H), 1.95-2.01(m, 1H), 2.06(d, J=2.8Гц, 1H), 2.49(dd, J=12.0, 5.2Гц, 1H), 2.74-2.84(m, 1H), 4.14-4.23(m, 2H), 4.70-4.77(m, 1H), 5.67-5.78(m, 1H), 6.69(dd, J=8.0, 6.8Гц, 2H).

[0487]

Синтез етил-3-[[2-трет-бутоксикарбоніламін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]метоксикарбоніламін]-2-хлорпропіонату

Метил хлороформіат (0.58мл) додають до розчину етил-1-[2-трет-бутоксикарбоніламін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]азіридин-2-карбоксилату (1.96г) у толуолі (30мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =1:1), одержуючи 2.16г цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 505 [M⁺+Na].

[0488]

Синтез етил-3-[[2-амін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]метоксикарбоніламін]-2-хлорпропіонату

Розчин 4N соляної кислоти в етилацетаті (20мл) додають до розчину етил-3-[[2-трет-бутоксикарбоніламін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]метоксикарбоніламін]-2-хлорпропіонату (2.16г) в етилацетаті (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 15.5 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Одержуючи 2.03г сирової цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 383 [M⁺+H].

[0489]

Синтез 3-етилефір-1-метилефіру 5-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1,3-дикарбонової кислоти IPEA (1.85мл) та йодид натрію (795мг) додають до розчину етил-3-[[2-амін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]метоксикарбоніламін]-2-хлорпропіонату (2.03г) у ТГФ (20мл), реакційний розчин перемішують при 80°C чотири години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =2:1), одержуючи 991мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 347 [M⁺+H].

[0490]

Синтез метил-3-гідроксиметил-5-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1-карбоксилату

Борогідрид літію (187мг) додають до розчину 3-етилефір-1-метилефіру 5-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1,3-дикарбонової кислоти (991мг) у ТГФ (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі дві години. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 867мг сирої цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 305 [M⁺+H].

[0491]

Синтез 1-(9Н-флуорен-9-ілметил)-ефір-4-метилефіру 2-гідроксиметил-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1,4-дикарбонової кислоти

9-флуоренілметилхлороформіат (958мг) додають до змішаного розчину метил-3-гідроксиметил-5-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1-карбоксилату (867мг) у метиленхлориді (20мл) та насиченого розчину бікарбонату натрію (20мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 14 годин. Органічну фазу відокремлюють від реакційного розчину. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> етилацетат), одержуючи 916мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 527 [M⁺+H].

[0492]

Синтез 1-(9Н-флуорен-9-ілметил)-ефір-4-метилефіру 2-(2-етоксикарбонілвініл)-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1,4-дикарбонової кислоти

Розчин DMSO (406мг) у метиленхлориді (5мл) додають до розчину оксалілхлориду (440мг) у метиленхлориді (10мл) у потоці азоту при -78°C, реакційний розчин перемішують при -78°C 15 хвилин. Розчин 1-(9Н-флуорен-9-ілметил)-ефір-4-метилефіру 2-гідроксиметил-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1,4-дикарбонової кислоти (916мг) у метиленхлориді (5мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при -78°C 45 хвилин. Триетиламін (1.21мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при -78°C 20 хвилин і при кімнатній температурі 40 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи сиру альдегідну сполуку.

Триетилфосфонацетат (778мг) додають до суспензії гідриду натрію (з вмістом 60% мінеральної олії, 104мг) у ТГФ (15мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Розчин сирої альдегідної сполуки, синтезованої вище, у ТГФ (5мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі одну годину. Насичений розчин хлориду амонію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 867мг сирої цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

нію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> гептан:етилацетат =1:1) одержуючи 1.03г E/Z суміші ізомерів цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 617 [M⁺+Na].

[0493]

Синтез метил-3-(2-етоксикарбонілвініл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1-карбоксилату

Діетиламін (2мл) додають до розчину 1-(9Н-флуорен-9-ілметил)-ефір-4-метилефіру 2-(2-етоксикарбонілвініл)-6-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1,4-дикарбонової кислоти (1.03г) в ацетонітрилі (10мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Реакційний розчин концентрують, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан -> етилацетат), одержуючи 422мг E/Z суміші ізомерів цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 373 [M⁺+H].

[0494]

Синтез метил 4-(3-бутеноіл)-3-(2-етоксикарбонілвініл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1-карбоксилату

ВОРСІ (557мг) додають до розчину метил 3-(2-етоксикарбонілвініл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1-карбоксилату (422мг), триетиламіну (0.61мл) та вінілоцтової кислоти (0.19мл) у ТГФ (15мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 20 годин. 1N водний розчин соляної кислоти та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи 643мг E/Z суміші ізомерів сирої цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

EST-MS; m/z 441 [M⁺+H].

[0495]

Синтез метил-(4R*,9aS*)-6-оксо-4-{3,4,5-трифторфеніл)-1,3,4,6,7,9а-гексагідропіrido[1,2-a]піразин-2-карбоксилату

Каталізатор Грабса другого покоління 1124мг) додають до розчину метил 4-(3-бутеноіл)-3-(2-етоксикарбонілвініл)-5-(3,4,5-трифторфеніл)піперазин-1-карбоксилату (643мг) у метиленхлориді (50мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником одну годину. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім триетиламін (0.2мл) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при кімнатній температурі 20 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (етилацетат), одержуючи 174мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 341 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч, на млн.):

2.98-3.18(m, 2H), 3.35(t, J=6.0Гц, 0.5H), 3.37(t, J=6.0Гц, 0.5H), 3.60(brs, 1.5H), 3.64(brs, 1.5H), 3.76-3.39(m, 2H), 4.10(dd, J=14.0, 2.0Гц, 0.5H), 4.26(dd, J=14.0, 2.0Гц, 0.5H), 4.63-4.73(m, 1H), 5.32(brd, J=12.4Гц, 1H), 5.69(dd, J=16.8, 12.4Гц, 1H), 6.00-6.07(m, 1H), 6.82(t, J=6.8Гц, 2H).

[0496]

Синтез метил-(4R*,9aS*)-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилату

Оксид платини (10мг) додають до розчину метил-(4R*,9aS*)-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)-1,3,4,6,7,9a-гексагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилату, одержаного вищеописаним способом (292мг), у метанолі (5мл), реакційний розчин перемішують в атмосфері водню при кімнатній температурі три години. Реакційний розчин фільтрують крізь целіт, фільтрат концентрують під зниженим тиском, одержуючи 255мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 343 [M⁺+H].

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.53-1.77(m, 2H), 1.79-1.95(m, 2H), 2.05(brs, 3H), 2.45-2.63(m, 2H), 3.18(t, J=12.8Гц, 0.5H), 3.19(t, J=12.8Гц, 0.5H), 3.61(s, 1.5H), 3.63(s, 1.5H), 3.64-3.83(m, 3H), 3.93-4.02(m, 1H), 4.14(brd, J=14.0Гц, 0.5H), 4.28(brd, J=14.0Гц, 0.5H), 5.34(brd, J=15.2Гц, 1H), 6.82 (t, J=6.4Гц, 2H).

[0497]

Синтез метил-(4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилату та метил-(4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилату

Йодтриметилсилан (0.05мл) додають до розчину метил-(4R*,9aS*)-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилату (37мг) та TMED (0.06мл) у метиленхлориді (5мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин. Йод (41мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C дві години. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім сушать над безводним хлоридом магнію та одержуючи сиру йодну сполуку. Триетилфосфіт (1мл) додають до одержаної сирової йодної сполуки, реакційний розчин перемішують при 120°C 40 хвилин. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури, а потім концентрують під зниженим тиском. До змішаного розчину осаду у ТГФ (3мл) та етанолі (1мл) додають 3-

метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегід (23мг) та гідроксид літію моногідрат (14мг), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі одну годину. Етилацетат та розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (гептан:етилацетат =1:1 -> етилацетат -> етилацетат:метанол =9:1), одержуючи 20мг рацемату цільової сполуки. Одержаний рацемат (20мг) відокремлюють та CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 18 хвилин (7.8мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 41 хвилин (6.3мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 18 хвилин (Приклад 97) такі.

ESI-MS; m/z 541 [M⁺+Na]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.70-1.83(m, 1H), 2.08-2.18(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.71-2.82(m, 1H), 3.12-3.24(m, 2H), 3.65(s, 1.5H), 3.66(s, 1.5H), 3.68-3.8 4(m, 2H), 3.87(s, 3H), 4.11-4.20(m, 1H), 4.28(dd, J=14.0, 1.6Гц, 0.5H), 4.42(dd, J=14.0, 1.6Гц, 0.5H), 5.50(brd, J=12.8Гц, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03(brs, 1H), 7.05(brd, J=8.0Гц, 1H), 7.28(d, J=8.0Гц, 1H), 7.74(d, J=1.2Гц, 1H), 7.83(brs, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 41 хвилин (Приклад 98) такі.

ESI-MS; m/z 541 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.70-1.83(m, 1H), 2.08-2.18(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.71-2.82(m, 1H), 3.12-3.24(m, 2H), 3.65(s, 1.5H), 3.66(s, 1.5H), 3.68-3.84(m, 2H), 3.87(s, 3H), 4.11-4.20(m, 1H), 4.28(dd, J=14.0, 1.6Гц, 0.5H), 4.42(dd, J=14.0, 1.6Гц, 0.5H), 5.50(brd, J=12.8Гц, 1H), 6.86-6.92(m, 2H), 6.94(brs, 1H), 7.03(brs, 1H), 7.05(brd, J=8.0Гц, 1H), 7.2 8(d, J=8.0Гц, 1H), 7.74(d, J=1.2Гц, 1H), 7.83(brs, 1H).

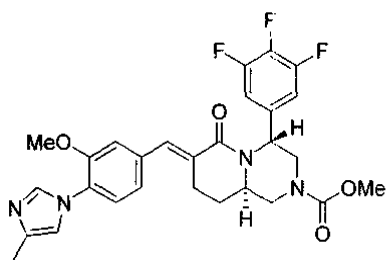
[0498]

Приклади 99 та 100

Синтез метил-(4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилату та метил-(4S,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилату

[0499]

[Формула 73]



Синтез метил-(4R*,9aR*)-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбоксилату

100мг цільової сполуки одержують з суміші ізомерів етил-1-[2-аліламін-2-(3,4,5-трифторфеніл)етил]азіридин-2-карбоксилату (5.7г) таким само чином, як у Прикладах 97 та 98. Характеристики сполуки наступні.

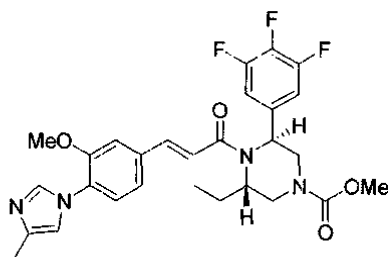
ESI-MS; m/z 343 [$M^+ + H$]. 1H -NMP ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.46-1.57(m, 1H), 1.65-1.76(m, 1H), 1.86-1.94(m, 1H), 1.95-2.04(m, 1H), 2.43(dd, $J=10.4$, 5.2Гц, 0.3H), 2.47(dd, $J=10.4$, 5.2Гц, 0.7H), 2.56(td, $J=6.4$, 1.6Гц, 0.7H), 2.61(td, $J=6.4$, 1.6Гц, 0.3H), 2.64-2.80(m, 1H), 3.14-3.29(m, 1H), 3.30-3.39(m, 1H), 3.76(brs, 3H), 3.90-4.17(m, 1H), 4.47-4.72(m, 1H), 5.91-5.99(m, 1H), 6.8-7.01(m, 2H).

[0500]

Синтез метил-(4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбоксилату та метил-(4S,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбоксилату

Йодтриметилсилан (0.13мл) додають до розчину метил-(4R*,9aR*)-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбоксилату (100мг) та TMED (0.26мл) у метиле-нхлориді (5мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Йод (111мг) додають до реакційного розчину, який далі перемішують при 0°C 30 хвилин. Етилацетат та насичений розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском, одержуючи сиру йодну сполуку. Триетилфосфіт (1мл) додають до одержаної йодної сполуки, реакційний розчин перемішують при 120°C дві години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури а потім концентрують під зниженим тиском. До змішаного розчину осаду у ТГФ (4мл) та етанолі (1мл) додають 3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)бензальдегід (63мг) та гідроксид літію моногідрат (37мг), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі шість годин. Етилацетат та



розсіл додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан:етилацетат 1:1 -> етилацетат), одержуючи 112мг рацемату цільової сполуки. 25мг одержаного рацемату відокремлюють на CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2смx25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 21 хвилину (7.1мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 31 хвилину (7.2мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 21 хвилину (Приклад 99) такі.

ESI-MS; m/z 541 [$M^+ + H$]. 1H -NMP ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.55-1.67(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.56-2.66(m, 1H), 2.74-2.88(m, 1H), 2.94-3.02(m, 1H), 3.24-3.40(m, 1H), 3.47-3.59(m, 1H), 3.77(brs, 3H), 3.86(s, 3H), 3.92-4.20(m, 1H), 4.49-4.73(m, 1H), 6.00-6.09(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26(d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.71(d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.82(brs, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 31 хвилину (Приклад 100) такі.

ESI-MS; m/z 541 [$M^+ + H$]. 1H -NMP ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.55-1.67(m, 1H), 2.00-2.09(m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.56-2.66(m, 1H), 2.74-2.88(m, 1H), 2.94-3.02(m, 1H), 3.24-3.40(m, 1H), 3.47-3.59(m, 1H), 3.77(brs, 3H), 3.86(s, 3H), 3.92-4.20(m, 1H), 4.49-4.73(m, 1H), 6.00-6.09(m, 1H), 6.93(s, 1H), 6.96-7.05(m, 4H), 7.26(d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.71(d, $J=1.2$ Гц, 1H), 7.82(brs, 1H).

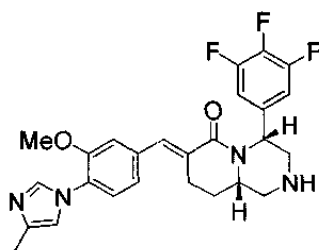
[0501]

Приклади 101 та 102

Синтез (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону та (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону

[0502]

[Формула 74]

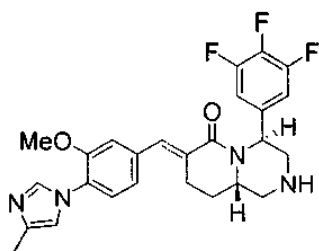


Йодтриметилсилан (0.91мл) додають до розчину метил-(4R*,9aS*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилату (175мг) у метиленхлориді (20мл), реакційний розчин нагрівають із зворотнім холодильником три години. Реакційному розчину дають охолонути до кімнатної температури. Потім метанол та 1N розчин гідроксиду натрію послідовно додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колоновою хроматографією з силікагелем (елюент: хлороформ:метанол 9:1) одержуючи 163мг рацемату цільової сполуки. 25мг одержаного рацемату відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 7.7 хвилин (5.2мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 9.5 хвилин (3.0мг; >99% чистоти).

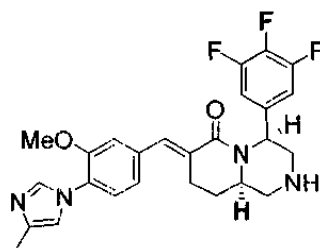
Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 7.7 хвилин (Приклад 101) такі.

ESI-MS; m/z 483 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

[Формула 75]



78мг рацемату цільової сполуки одержують з метил-(4R*,9aR*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-2-карбоксилату (81мг) таким саме чином, як у Прикладах 101 та 102. 78мг одержаного рацемату відокремлюють на CHIRALPAK™ AD-H фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: гексан:етанол 1:1), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 14 хвилин (23мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 2 5 хвилин (23мг; >99% чистоти).



1.65-1.77(m, 1H), 2.02-2.09(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.70-2.82(m, 1H), 2.89(t, J=12.0Гц, 1H), 3.10-3.19(m, 2H), 3.62(dd, J=12.0, 3.6Гц, 1H), 3.64-3.70(m, 2H), 3.86(s, 3H), 4.00-4.08(m, 1H), 5.13(t, J=4.0Гц, 1H), 6.90-6.95(m, 3H), 7.02(d, J=1.2Гц, 1H), 7.04(dd, J=8.4, 1.2Гц, 1H), 7.26(d, J=8.4Гц, 1H), 7.75(d, J=1.2Гц, 1H), 7.76(brs, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 9.5 хвилин (Приклад 102) такі.

ESI-MS; m/z 483 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.65-1.77(m, 1H), 2.02-2.09(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.70-2.82(m, 1H), 2.89(t, J=12.0Гц, 1H), 3.10-3.19(m, 2H), 3.62(dd, J=12.0, 3.6Гц, 1H), 3.64-3.70(m, 2H), 3.86(s, 3H), 4.00-4.08(m, 1H), 5.13(t, J=4.0Гц, 1H), 6.90-6.95(m, 3H), 7.02(d, J=1.2Гц, 1H), 7.04(dd, J=8.4, 1.2Гц, 1H), 7.26(d, J=8.4Гц, 1H), 7.75(d, J=1.2Гц, 1H), 7.76 (brs, 1H).

[0503]

Приклади 103 та 104

Синтез (4S,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-6-ону та (4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіридо[1,2-a]піразин-6-ону

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 14 хвилин (Приклад 103) такі.

ESI-MS; m/z 483 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

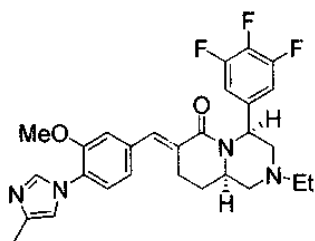
1.50-1.63(m, 1H), 1.94-2.02(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.50-2.60(m, 1H), 2.63 (t, J=11.2Гц, 1H), 2.95-3.03(m, 1H), 3.08(dd, J=11.6, 2.4Гц, 1H), 3.19(dd, J=12.8, 4.4Гц, 1H), 3.54(d, J=12.8Гц, 1H), 3.58-3.67(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.89(d, J=3.2Гц, 1H), 6.92(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.99(dd, J=9.6, 1.2Гц, 1H), 7 23-7.28(m, 3H), 7.71(d, J=0.3Гц, 1H), 7.80(s, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 25 хвилин (Приклад 104) такі.

ESI-MS; m/z 483 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.50-1.63(m, 1H), 1.94-2.02(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.50-2.60(m, 1H), 2.63(t, $J=11.2$ Гц, 1H), 2.95-3.03(m, 1H), 3.08(dd, $J=11.6$, 2.4Гц, 1H), 3.19(dd, $J=12.8$, 4.4Гц, 1H), 3.54(d, $J=12.8$ Гц, 1H), 3.58-3.67(m, 1H), 3.86(s, 3H), 5.89(d, $J=3.2$ Гц, 1H), 6.92(s, 1H), 6.97(s, 1H), 6.99(dd, $J=9.6$, 1.2Гц, 1H), 7.23-7.28(m, 3H), 7.71(d, $J=0.8$ Гц, 1H), 7.80(s, 1H).

[Формула 76]



1N водний розчин соляної кислоти (0.29мл) та ціаноборогідрид натрію (18мг) послідовно додають до розчину (4R*,9aS*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону (47мг) та оцтового альдегіду (13мг) у етанолі (5мл) при 0°C, реакційний розчин перемішують при 0°C 30 хвилин і при кімнатній температурі дві години. Насичений розчин бікарбонату натрію та етилацетат додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (елюент: етилацетат -> етилацетат:метанол 4:1), одержуючи 37мг рацемату цільової сполуки. 37мг одержаного рацемату відокремлюють на CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол), одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 23 хвилини (8мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 42 хвилини (6мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 23 хвилини (Приклад 105) такі.

ESI-MS; m/z 511 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.08(t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.75-1.87(m, 1H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.26(t, $J=11.2$ Гц, 1H), 2.30(s, 3H), 2.32(dd, $J=12.4$, 8.8Гц, 1H), 2.44(q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.70-2.82(m, 1H), 2.94-3.00(m, 1H), 3.05-3.18(m, 2H), 3.80-3.88(m, 4H), 4.77(dd, $J=8.8$, 4.8Гц, 1H), 6.89-6.93(m, 3H), 6.99(d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.02(dd, $J=8.0$, 1.6Гц, 1H), 7.24(d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.64(brs, 1H), 7.71(d, $J=1.2$ Гц, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 42 хвилини (Приклад 106) такі.

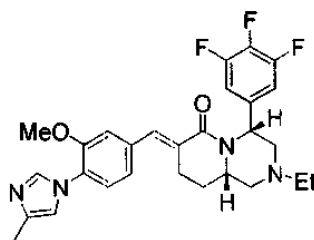
ESI-MS; m/z 511 $[M^+ + H]$. 1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

[0504]

Приклади 105 та 106

Синтез (4S,9aR)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону та (4R,9aS)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону

[0505]



1.08(t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.75-1.87(m, 1H), 1.98-2.05(m, 1H), 2.26(t, $J=11.2$ Гц, 1H), 2.30(s, 3H), 2.32(dd, $J=12.4$, 8.8Гц, 1H), 2.44(q, $J=7.2$ Гц, 2H), 2.70-2.82(m, 1H), 2.94-3.00(m, 1H), 3.05-3.18(m, 2H), 3.80-3.88(m, 4H), 4.77(dd, $J=8.8$, 4.8Гц, 1H), 6.89-6.93(m, 3H), 6.99(d, $J=1.6$ Гц, 1H), 7.02(dd, $J=8.0$, 1.6Гц, 1H), 7.24(d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.64(brs, 1H), 7.71(d, $J=1.2$ Гц, 1H).

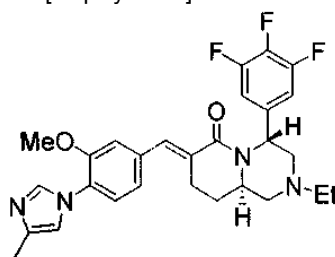
[0506]

Приклад 107

Синтез (4R,9aR)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону

[0507]

[Формула 77]



15мг цільової сполуки одержують таким саме чином, як у Прикладах 105 та 106, з (4R,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону (20мг), одержаного у Прикладах 103 та 104. Характеристики сполуки наступні.

1H -ЯМР ($CDCl_3$) δ (ч. на млн.):

1.15(t, $J=7.2$ Гц, 3H), 1.50-1.63(m, 1H), 1.90-2.01(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.36-2.53(m, 4H), 2.71-3.00(m, 2H), 3.35(d, $J=12.4$ Гц, 1H), 3.60-3.69(m, 1H), 3.84(s, 3H), 5.94(d, $J=3.6$ Гц, 1H), 6.92(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.97(brd, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.24(d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.36-7.44(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.78(brs, 1H).

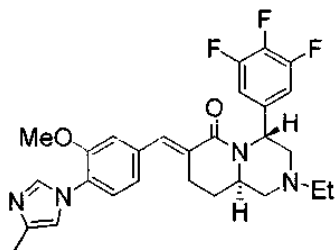
[0508]

Приклад 108

Синтез (4S,9aS)-2-етил-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-6-ону

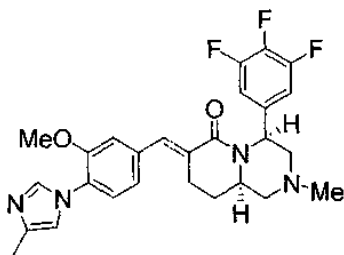
[0509]

[Формула 78]



13мг цільової сполуки одержують таким саме чином, як у Прикладах 105 та 106, з (4S,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-

[Формула 79]



Рацемат цільової сполуки одержують з (4R*,9aS*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-6-ону (20мг) та формальдегіду (6мг) таким саме чином, як у Прикладах 105 та 106. Одержаний рацемат відокремлюють на CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 24 хвилини (5.3мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 38 хвилин (4.8мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 24 хвилини (Приклад 109) такі.

ESI-MS; m/z 497 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.75-1.87(m, 1H), 1.97-2.05(m, 1H), 2.24-2.29(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.84-2.90(m, 1H), 3.02-3.11(m, 2H), 3.80-3.88(m, 5H), 4.75(dd, J=9.2, 4.8Гц, 1H), 6.88-6.94(m, 3H), 7.00(brs, 1H), 7.03(brd, J=8.4Гц, 1H), 7.25(d, J=8.4Гц, 1H), 7.65(brs, 1H), 7.72(s, 1H).

трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-6-ону (20мг), одержаного у Прикладах 103 та 104. Характеристики: сполуки наступні.

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

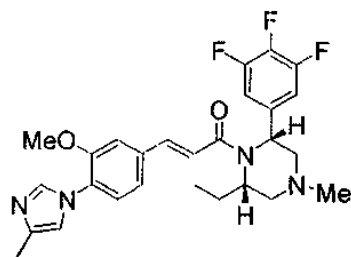
1.15(t, J=7.2Гц, 3H), 1.50-1.63(m, 1H), 1.90-2.01(m, 2H), 2.30(s, 3H), 2.36-2.53(m, 4H), 2.71-3.00(m, 2H), 3.35(d, J=12.4Гц, 1H), 3.60-3.69(m, 1H), 3.84(s, 3H), 5.94(d, J=3.6Гц, 1H), 6.92(s, 1H), 6.96(s, 1H), 6.97(brd, J=7.2Гц, 1H), 7.24(d, J=7.2Гц, 1H), 7.36-7.44(m, 2H), 7.71(s, 1H), 7.78(brs, 1H).

[0510]

Приклади 109 та 110

Синтез (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-6-ону та (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-2-метил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-6-ону

[0511]



Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 38 хвилин (Приклад 110) такі.

ESI-MS; m/z 497 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.75-1.87(m, 1H), 1.97-2.05(m, 1H), 2.24-2.29(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.32(s, 3H), 2.72-2.82(m, 1H), 2.84-2.90(m, 1H), 3.02-3.11(m, 2H), 3.80-3.88(m, 5H), 4.75(dd, J=9.2, 4.8Гц, 1H), 6.88-6.94(m, 3H), 7.00(brs, 1H), 7.03(brd, J=8.4Гц, 1H), 7.25(d, J=8.4Гц, 1H), 7.65(brs, 1H), 7.72(s, 1H).

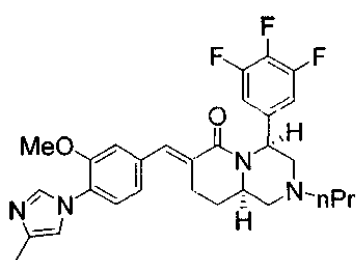
[0512]

Приклади 111 та 112

Синтез (4S,9aR)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-2-пропил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-6-ону та (4R,9aS)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-2-пропил-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-a]піразин-6-ону

[0513]

[Формула 80]



Рацемат цільової сполуки одержують з (4R*,9aS*)-7-([3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден)-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону (20мг) та пропіонового альдегіду (0.009мл) таким саме чином, як у Прикладах 105 та 106. Одержаній рацемат відокремлюють на CHIRALPAK™ IA фірми Daicel Chemical Industries, Ltd. (2см×25см; рухома фаза: етанол) одержуючи цільову оптично активну сполуку з часом утримування 26 хвилин (6.3мг; >99% чистоти) та цільову оптично активну сполуку з часом утримування 38 хвилин (6.58мг; >99% чистоти).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 26 хвилин (Приклад 111) такі.

ESI-MS; m/z 525 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.88(t, J=7.6Гц, 3H), 1.42-1.52(m, 2H), 1.74-1.85(m, 1H), 1.97-2.04(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.30-2.38(m, 4H), 2.70-2.81(m, 1H), 2.90-2.95(m, 1H), 3.04-3.16(m, 2H), 3.80-3.88(m, 4H), 4.78(dd, J=8.0, 4.4Гц, 1H), 6.88-6.94(m, 3H), 6.98(brs, 1H), 7.01(brd, J=8.0Гц, 1H), 7.24(d, J=8.4Гц, 1H), 7.64(brs, 1H), 7.70(d, J=0.8Гц, 1H).

Характеристики цільової оптично активної сполуки з часом утримування 38 хвилин (Приклад 112) такі.

ESI-MS; m/z 525 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

0.88(t, J=7.6Гц, 3H), 1.42-1.52(m, 2H), 1.74-1.85(m, 1H), 1.97-2.04(m, 1H), 2.29(s, 3H), 2.30-2.38(m, 4H), 2.70-2.81(m, 1H), 2.90-2.95(m, 1H), 3.04-3.16(m, 2H), 3.80-3.88(m, 4H), 4.78(dd, J=8.0, 4.4Гц, 1H), 6.88-6.94(m, 3H), 6.98 (brs, 1H), 7.01(brd, J=8.0Гц, 1H), 7.24(d, J=8.4Гц, 1H), 7.64(brs, 1H), 7.70(d, J=0.8Гц, 1H).

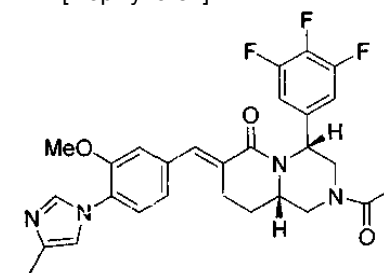
[0514]

Приклад 113

Синтез (4R*,9aS*)-2-ацетил-7-([3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден)-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону

[0515]

[Формула 81]



Оцтовий ангідрид (0.5мл) додають до розчину (4R*,9aS*)-7-([3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден)-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону (20мг) у піридині (1мл), реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі 12 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: етилацетат -> етилацетат:метанол 4:1), одержуючи 10.2мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 525 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.74-1.87(m, 1H), 1.93(s, 1.5H), 1.96(s, 1.5H), 2.10-2.22(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.70-2.86(m, 1H), 3.23(t, J=12.4Гц, 0.5H), 3.32(t, J=12.4Гц, 0.5H), 3.57-3.68(m, 2H), 3.76-3.80(m, 1H), 3.87(s, 1.5H), 3.88(s, 1.5H), 3.92-4.00(m, 1H), 4.13-4.28(m, 1H), 5.46-5.50(m, 0.5H), 5.56-5.60(m, 0.5H), 6.85-6.93(m, 2H), 6.95(brs, 1H), 7.03(brs, 0.5H), 7.04(brd, J=8.0Гц, 0.5H), 7.05 (brs, 0.5H), 7.07 (brd, J=8.0Гц, 0.5H), 7.28 (d, J=6.0Гц, 0.5H), 7.30(d, J=8.0Гц, 0.5H), 7.74(brs, 1H), 7.81(d, J=2.4Гц, 0.5H), 7.87(d, J=2.4Гц, 0.5H).

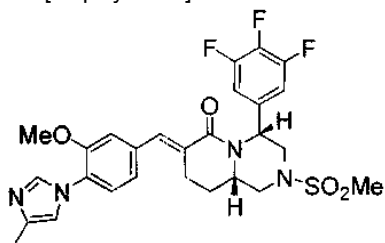
[0516]

Приклад 114

Синтез (4R*,9aS*)-2-метансульфоніл-7-([3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден)-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону

[0517]

[Формула 82]



IPEA (0.02мл) та метансульфонілхлорид (0.004мл) послідовно додають до розчину (4R*,9aS*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону (20мг) у метиленхлориді (3мл), реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату нагрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним сульфатом магнію а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан:етилацетат 1:1 -> етилацетат -> етилацетат:метанол 4:1), одержуючи 24мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 561 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.74-1.85(m, 1H), 2.12-2.18(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.48(s, 3H), 2.74-2.84(m, 1H), 3.15(t, J=12.0Гц, 1H), 3.18-3.26(m, 1H), 3.76(dd, J=12.0, 3.2Гц, 1H), 3.87(s, 3H), 3.95(dd, J=14.0, 3.2Гц, 1H), 4.02(dd, J=14.0, 2.8Гц, 1H), 4.18-4.27(m, 1H), 5.49(brs, 1H), 6.92-6.97(m, 3H), 7.02(brs, 1H), 7.04(dd, J=8.0, 1.6Гц, 1H), 7.27(d, J=8.0Гц, 1H), 7.73(d, J=1.2Гц, 1H), 7.81(d, J=2.4Гц, 1H).

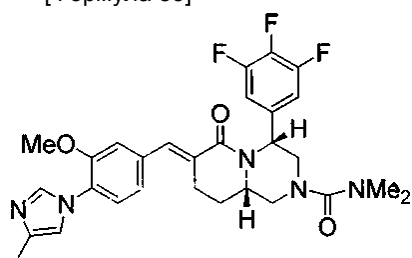
[0518]

Приклад 115

Синтез диметиламиду(4R*,9aS*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-6-оксо-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-2-карбонової кислоти

[0519]

[Формула 83]



IPEA (0.02мл) та диметилкарбамілхлорид (0.006мл) послідовно додають до розчину (4R*,9aS*)-7-{1-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-(E)-метиліден}-4-(3,4,5-трифторфеніл)октагідропіrido[1,2-а]піразин-6-ону (20мг) у метиленхлориді (3мл), реакційний розчин перемішують при 0°C одну годину і при кімнатній температурі п'ять годин. Етилацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, і органічну фазу відокремлюють. Одержану органічну фазу сушать над безводним суль-

фатом магнію, а потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем (носії: Chromatorex NH; елюент: гептан:етилацетат 1:1 -> етилацетат -> етилацетат:метанол 4:1), одержуючи 17мг цільової сполуки. Характеристики сполуки наступні.

ESI-MS; m/z 554 [M⁺+H]. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ (ч. на млн.):

1.78-1.80(m, 1H), 2.02-2.10(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.71(s, 6H), 2.72-2.83(m, 1H), 3.16-3.23(m, 1H), 3.26(t, J=12.0Гц, 1H), 3.39(dd, J=12.0, 3.2Гц, 1H), 3.87(s, 3H), 3.91(dd, J=13.6, 3.2Гц, 1H), 3.95(dd, J=13.6, 3.2Гц, 1H), 4.01-4.20(m, 3H), 5.54(brs, 1H), 6.86-6.95(m, 3H), 7.04(brs, 1H), 7.06(dd, J=8.0, 1.2Гц, 1H), 7.27(d, J=8.0Гц, 1H), 7.73(d, J=1.2Гц, 1H), 7.85(d, J=2.4Гц, 1H).

[0520]

Випробувальний приклад 1

Кількісне визначення пептиду Aβ у культурі нейронів плода щура

(1) Первинна культура плода нейронів щура

Первинні культури нейронів готують з кори головного мозку 18-ценних зародків щурів Wistar (фірми Charles River Japan, Йокогама, Японія). Зокрема, зародки асептично видаляють у вагітних щурів під етерною анестезією. Мізок ізолюють від ембріона й занурюють у крижане середовище L-15 (Invitrogen Corp. № за каталогом 11415-064, Карлсбад, Каліфорнія, США, або SIGMA L1518). Кору відбирають з ізольованого мозку під стереоскопічним мікроскопом. Відібрані фрагменти кори обробляють у ферментному розчині з вмістом 0.25% трипсину (Invitrogen Corp. № за каталогом 15050-065, Карлсбад, Каліфорнія, США) та 0.01% ДНази (Sigma D5025, Сент-Луїс штат Місурі, США) при 37°C протягом 30 хвилин для диспергування клітин. Ферментну реакцію зупиняють доданням інактивованої кінської сироватки до розчину. Після ферментної обробки розчин пропускають крізь центрифугу при 1,500об./хв. протягом п'яти хвилин для видалення супернатанта. До одержаної клітинної маси додають 5-10мл нейробазального середовища (Invitrogen Corp. № за каталогом 21103-049, Карлсбад, Каліфорнія, США) з 2% добавки B27 (Invitrogen Corp. № за каталогом 17504-044, Карлсбад, Каліфорнія, США), 25мкМ 2-меркаптоетанолу (2-ME, WAKO № за каталогом 139-06861, Осака, Японія), 0.5мМ L-глутаміну (Invitrogen Corp. № за каталогом 25030-081, Карлсбад, Каліфорнія, США), а Antibiotics-Antimycotics (Invitrogen Corp. № за каталогом 15240-062, Карлсбад, Каліфорнія, США) слугує середовищем (Neurobasal/B27/2-ME). Однак при аналізі використовують зазначене нейробазальне середовище без добавки 2-ME (Neurobasal/B27). Клітини передиспергують м'яким піпетуванням клітинної маси, доповненої зазначеним середовищем. Дисперсію клітин фільтрують крізь нейлонову сітку 40мкм (Cell Strainer, № за каталогом 35-2340, Becton Dickinson Labware, Франклін-Лейкс, штат Нью-Джерсі, США) для видалення залишків клітинної маси, і таким чином одержують суспензію нейронних клітин. Останню розбавляють середовищем та висівають на планшет з обсягом 100мкл/дучку при початковій щільності 5×10⁵клітин/см², причому 96-

дучковий полістирольний планшет попередньо вкривають полі-L або D-лізином (Falcon № за каталогом 35-3075, Becton Dickinson Labware, Франклін-Лейкс, штат Нью-Джерсі, США, за способом, описаним далі, або за технологією BIOCOAT™, Франклін-Лейкс, штат Нью-Джерсі, США 35-6461, Becton Dickinson Labware). Покриття з полі-L-лізину наносять таким чином. Розчин 100мкг/мл полі-L-лізину (SIGMA P2636, Сент-Луїс, штат Місурі, США) готують асептично з буфером 0.15M борату (pH8.5). 100мкл/дучку розчину додають до 96-дучкового полістирольного планшета та інкубують при кімнатній температурі одну годину чи довше або при 4°C усю ніч чи довше. Покритий 96-лущковий полістирольний планшет промивають стерильною водою чотири або більше разів, а потім сушать або полощуть наприклад, стерильним PBS (забуференим фосфатом фізрозчином) або середовищем і вживають для вирощування клітин. Культуру у покритих дучках вирощують при 37°C в атмосфері 5% CO₂-95% повітря протягом однієї доби. Потім повністю замінюють середовище на свіже Neurobasal/B27/2-ME й культивують клітини ще три доби.

[0521]

(2) Додання сполуки

Лікарський засіб додають до культури на четвертий день наступним чином. Усе середовище видаляють з дучок й додають 180мкл/дучку нейро-базального середовища без вмісту 2-ME та з 2% B-27 (Neurobasal/B27). Розчин дослідної сполуки у диметилсульфоксиді (надалі скорочено DMSO) розбавляють Neurobasal/B27 у 10 разів проти кінцевої концентрації. Додають 20мкл/дучку розбавника, який ретельно перемішують їх середовищем. Кінцева DMSO становить 1% або менше. До контрольної групи додають лише DMSO.

[0522]

(3) Відбір зразків

Клітини культивують три доби після додання сполуки, після чого збирають увесь обсяг середовища. Одержане середовище слугує зразком для ELISA (твердофазного імуоферментного аналізу). Зразки не розбавляють для вимірювання методом ELISA Aβ_x-42 та розбавляють 5-кратно розбавником, що входить до набору для ELISA, при вимірюванні Aβ_x-40.

[0523]

(4) Оцінка виживання клітин

Вживання клітин оцінюють методом МТТ наступним чином. Після збирання середовища додають підігріте середовище по 100мкл/дучку. Далі додають по 8мкл/дучку розчину 8мг/мл МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-діфенілтретразолію бромиду) (SIGMA M2128, Сент-Луїс, штат Місурі, США) у D-PBS(-) (модифікованому за Дульбекко забуференому фосфатом фізрозчині, SIGMA D8537, Сент-Луїс, штат Місурі, США). 96-дучковий полістирольний планшет інкубують в інкубаторі при 37°C в атмосфері 5% CO₂-95% повітря протягом 20 хвилин. Додають по 100мкл/дучку лізувального буферу МТТ, а кристали формагану МТТ розчиняють у буфері в інкубаторі при 37°C в атмосфері 5% CO₂-95% повітря. Потім вимірюють вбирання на довжині хвилі 550нм у кожній дучці.

Лізувальний буфер МТТ готують наступним чином. 100г SDS (додецилсульфату натрію чи лаурилсульфату натрію фірми WAKO 191-07145, Осака, Японія) розчиняють у змішаному розчині 250мл N,N'-диметилформаміду (WAKO 045-02916, Осака, Японія) та 250мл дистильованої води. По 350мкл концентрованої соляної кислоти та концентрованої оцтової кислоти додають до розчину, доводячи кінцевий pH до біля 4.7.

Після вимірювання дучки, що не мають висіятих клітин і містять лине середовище та розчин МТТ, вважають фоновими (bkg). Відповідно виміряні величини прикладають до наступної формули, включаючи віднімання з них величин bkg. Отже, розраховують відношення до контрольної групи (не обробленої лікарським засобом, CTRL) (% від CTRL) для порівняння та оцінки виживання клітин.

$$\% \text{ від CTRL} = \frac{(A550_{\text{зразка}} - A550_{\text{bkg}})}{(A550_{\text{CTRL}} - A550_{\text{bkg}})} \times 100$$

(A550_зразка: вбирання на 550нм дучки із зразком, A550_bkg: вбирання на 550нм фонові дучки, A550_CTRL: вбирання на 550нм дучки контрольної групи)

[0524]

(5) ELISA (твердофазний імуоаналіз) Aβ

Для Aβ ELISA використовують аналітичний набір людського/щурячого β амілоїду (42) фірми Wako (№2 90-62601) та аналітичний набір людського/щурячого β амілоїду (40) фірми Wako (№294-62501) виробництва Wako Pure Chemical Industries, Ltd., або аналітичний набір людського амілоїду бета (1-42) (№27711) та аналітичний набір людського амілоїду бета (1-40) (№27713) фірми Immuno-Biological Laboratories, Co., Ltd. (IBL Co., Ltd.). Aβ ELISA виконують за процедурами, рекомендованими виробниками (описані у доданих документах). Втім, криву калібровки Aβ створюють з використанням зразків для щурячого бета-амілоїдного пептиду 1-42 і для щурячого бета-амілоїдного пептиду 1-40 (Calbiochem, №171596 [Aβ₄₂], №171583 [Aβ₄₀]). Результати наведені у табл. 1 та 2 у відсотках від концентрації Aβ у середовищі контрольної групи (% від CTRL).

[0525]

Таблиця 1

Дослідна сполука	Активність щодо зменшення вироблення Aβ 42 IC50 (нМ)
Приклад 3	63
Приклад 6	120
Приклад 8	73
Приклад 11	97
Приклад 13	91
Приклад 15	80
Приклад 17	68
Приклад 19	129
Приклад 30	109
Приклад 41	47
Приклад 43	66
Приклад 44	94

Продовження таблиці 1

Приклад 45	160
Приклад 47	220
Приклад 49	210
Приклад 54	254

[0526]

Таблиця 2

Дослідна сполука	Активність щодо зменшення вироблення А β 42 IC50 (нМ)
Приклад 56	55
Приклад 57	62
Приклад 58	73
Приклад 64	67
Приклад 65	68
Приклад 83	37
Приклад 89	88
Приклад 90	39
Приклад 91	33
Приклад 92	40

[0527]

Таблиця 3

Дослідна сполука	Активність щодо зменшення вироблення А β 42 IC50 (нМ)
Приклад 95	87
Приклад 96	65
Приклад 110	29

[0528]

Результати у табл.1-3 підтверджують, що сполука за винаходом посідає активність у зменшенні вироблення А β 42.

[0529]

Випробувальний приклад 2

Вплив на вироблення амілоїду β у спинномозковій рідині, мізку та плазмі крові щурів

Тварин доставляють до лабораторії за день до початку дослідів (день 0). Тимчасові номери пишуть тваринам на хвості фломастером. Їх зважують та розподіляють по групах. Після того їм знову надають номери. Пробні зразки або плацебо вводять тваринам орально раз на добу протягом трьох днів з початку дослідів (день 1) (5мл/кг). Через шість годин після останнього орального прийому щурам впорскують внутрішньочеревно нембутал (фірми Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd., Осака) was intraperitoneally administered to the rats (50мг/кг). Після анестезії роблять надріз на потилиці та вводять голку 25G до мозочково-мізкової цистерни, щоб відібрати біля 100мкл спинномозкової рідини. Зібрану спинномозкову рідину вмішують до пробірки, де знаходиться 1мкл розчину 100ммоль/л р-ABSF (4-(2-аміноетил)бензолсульфохлориду), та зберігають на кризі, аби попередити розклад А β . Далі розти-

нають черевну порожнину та збирають біля 2.5мл крові з черевної аорти за допомогою гепаринового шприця, яку теж зберігають на кризі. Нарешті, щурів обезголовлюють, видаляють мозок і злегка промивають крижаним розсоллом. Зважують кожну половину мозку, вмішують їх до окремих 15-мл пробірок та заморожують рідким азотом. Видалені зразки мозку крісзберігають дл вимірювання. Спинномозкову рідину центрифугують при 4°C із швидкістю 7,000об./хв. протягом п'яти хвилин, після чого збирають супернатант й вимірюють А β . Кров центрифугують при 4°C із швидкістю 3,000об./хв. протягом п'яти хвилин, після чого збирають плазму та вимірюють А β .

Для вимірювання А β 40 та А β 42 спинномозкову рідину або плазму розбавляють розбавником, що входить до набору вимірювання А β . 70% мурашиної кислоти додають до тканин правої півкулі мозку у кількості 1мл на 100мг вологої ваги тканини та руйнують тканину мозку ультразвуком. Одразу після руйнування суміш 20-кратно розбавляють 0.9моля/л

Трис-буфером (трис(гідроксиметил)амінометеном) (рН12) та нейтралізують. У нейтралізованій рідині А β .

А β вимірюють згідно з інструкцією до аналітичного набору. Зокрема, по 100мкл розбавленої спинномозкової рідини, розбавленого зразка плазми та первинної мозкової рідини перед нейтралізацією вводять до мікропланшета, який містить антитіла до А β 40 та А β 42 у твердій фазі. До мікропланшета додають по 100мкл кожного із стандартних розчинів А β і проводять реакцію при 4°C усю ніч. Мікропланшет промивають мийним розчином, що входить до аналітичного набору, п'ять разів. Потім до мікропланшета додають мічене HRP (ревматоїдним фактором людини) вторинне антитіло й ведуть реакцію при 4°C одну годину. Після цієї реакції мікропланшет промивають тим самим мийним розчином п'ять разів та підфарбовують розчином TMB, а реакцію забарвлювання припиняють стоп-розчином. Потім вимірюють вбирання на довжині хвилі 450нм приладом SPECTRA MAX 190 (фірми Molecular Devices, Саннівейл, Каліфорнія, США). Концентрації А β 40 та А β 42 у кожному зразку вираховують за стандартною кривою.

[0530]

Позитивний ефект винаходу

Сполука загальної формули (I) або (II), або її фармакологічно прийнятна сіль за винаходом впливають на зменшення вироблення А β 42 в50 подібних факторів. Відповідно, цей винахід може забезпечити засіб для профілактики або лікування нейродегенеративних хвороб, спричинених А β , як от хвороба Альцгеймера або синдром Дауна.

Промислова застосованість

[0531]

Сполука загальної формули (I) за винаходом впливає на зменшення вироблення А β 40 та А β 42, а тому є особливо корисною як засіб для профілактики: або лікування нейродегенеративних хвороб, спричинених А β , як от хвороба Альцгеймера або синдром Дауна.

