



УКРАЇНА

(19) UA (11) 80737 (13) C2

(51) МПК

A61P 31/18 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ТЕТРАГІДРО-4Н-ПІРИДО[1,2-А]ПІРИМІДИНИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО  
ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ЯК ІНГІБІТОРИ ВІЛ-ІНТЕГРАЗИ

1

2

(21) a200507403

(22) 18.12.2003

(24) 25.10.2007

(86) PCT/GB03/05543, 18.12.2003

(31) 60/436,830

(32) 27.12.2002

(33) US

(31) 60/528,776

(32) 12.12.2003

(33) US

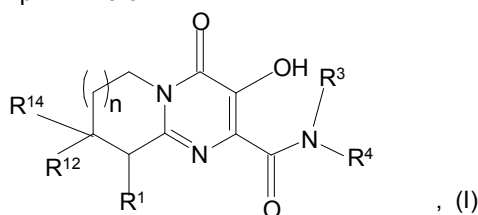
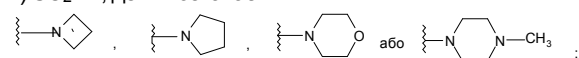
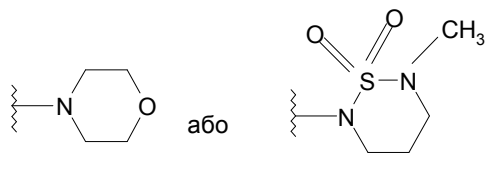
(72) КРЕШЕНЦИ БЕНЕДЕТТА, КІНЦЕЛЬ ОЛАФ,  
МУРАЛЬЯ ЕСТЕР, ОРВЬЕТО ФЕДЕРИКА,  
ПЕСКАТОРЕ ДЖОВАННА, РОУЛІ МАЙКЛ, СУММА  
ВІНЧЕНЦО(73) ІСТІТУТО ДІ РІЧЕРКЕ ДІ БІОЛОДЖІА  
МОЛЕКОЛАРЕ П.АНДЖЕЛЕТТИ СПА

(56) WO 0206246 A

WO 03035076 A

WO 0194351 A

WO 03035077 A

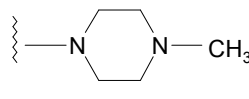
(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично  
прийнятна сіль:де R<sup>1</sup> означає H або NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>,R<sup>2</sup> означає CH<sub>3</sub>;R<sup>5</sup> означає:1) C(O)CH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,2) C(O)C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,3) SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або4) SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, де R<sup>20</sup> означає:або альтернативно, R<sup>2</sup> і R<sup>5</sup> разом з атомом  
азоту, до якого приєднані, утворюютьR<sup>3</sup> означає водень;R<sup>4</sup> означає:

1) п-фторбензил,

2) 4-фтор-3-метилбензил,

3) 3-хлорбензил або

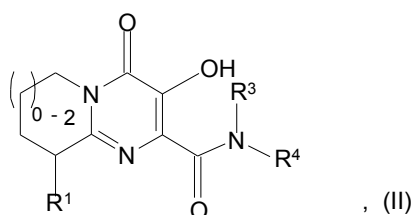
4) 3-хлор-4-метилбензил;

R<sup>12</sup> та R<sup>14</sup> обидва означають H, за винятком,  
коли R<sup>5</sup> означає C(O)C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і R<sup>4</sup> означає п-  
фторбензил, і n дорівнює 1, то R<sup>12</sup> і R<sup>14</sup> або обидва  
означають H, або обидва означають CH<sub>3</sub>; та  
n означає ціле число, яке дорівнює нулю, 1 або 2.2. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна  
сіль, де R<sup>1</sup> означає NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup> і n дорівнює 1 або 2.3. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна  
сіль, деR<sup>1</sup> означає NR<sup>2</sup>R<sup>5</sup>;R<sup>2</sup> означає CH<sub>3</sub>;R<sup>5</sup> означає C(O)C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або SO<sub>2</sub>R<sup>20</sup>, де R<sup>20</sup>  
означаєR<sup>3</sup> означає водень;R<sup>4</sup> означає п-фторбензил або 4-фтор-3-  
метилбензил;R<sup>12</sup> і R<sup>14</sup> обидва означають H, за винятком,  
коли R<sup>5</sup> означає C(O)C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> і R<sup>4</sup> означає п-  
фторбензил, і n дорівнює 1, то R<sup>12</sup> і R<sup>14</sup> або обидва  
означають H, або обидва означають CH<sub>3</sub>; і n  
означає ціле число, що дорівнює 1 або 2.4. Сполука формули II або її фармацевтично  
прийнятна сіль:

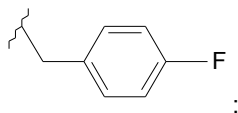
(13) C2

(11) 80737

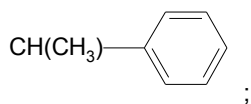
(19) UA



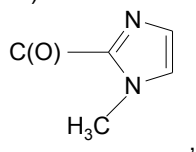
де R¹ означає водень, NR²R⁵, OR², SR², SOR², SO₂R², SO₂NR²R⁵ або OC(O)NR²R⁵;  
R³ означає водень;  
R⁴ означає



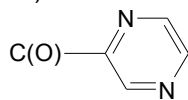
R² означає  
1) водень,  
2) CH₃ або  
3)



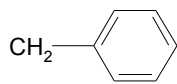
i  
R⁵ означає  
1) C(O)CH₃,  
2) C(O)CH₂SO₂CH₃,  
3) CH₃,  
4) C(O)C(O)N(CH₃)₂,  
5) SO₂CH₃,  
6) SO₂N(CH₃)₂,  
7) C(O)CH₂N(CH₃)₂,  
8) SO₂CH₂SO₂CH₃,  
9) C(O)CF₃,  
10)



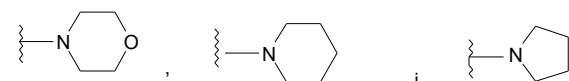
11)



або  
12)



або R² і R⁵, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють гетероциклічний цикл, що вибирається з групи, яка включає



5. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятна сіль, що вибирається з групи, що включає:

N-(4-фторбензил)-3-гідроксі-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-морфолін-4-іл-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
9-[[[(диметиламіно)сульфоніл](метил)аміно]-N-(4-фторбензил)-3-гідроксі-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід];  
N¹-(2-[[[(4-фторбензил)аміно]карбоніл]-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-9-іл]-N¹,N²,N²-триметилетандіамід);  
(+)-N¹-(2-[[[(4-фторбензил)аміно]карбоніл]-3-гідроксі-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-9-іл]-N¹,N²,N²-триметилетандіамід);  
(-)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(метилсульфоніл)ацетил]аміно}-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
N-(2-[[[(4-фтор-3-метилбензил)аміно]карбоніл]-3-гідроксі-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-9-іл]-N,N',N'-триметилетандіамід);  
N-(2-[[[(3-хлор-4-метилбензил)аміно]карбоніл]-3-гідроксі-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-9-іл]-N,N',N'-триметилетандіамід);  
N-(2-[[[(3-хлорбензил)аміно]карбоніл]-3-гідроксі-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-9-іл]-N,N',N'-триметилетандіамід);  
N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-(6-метил-1,1-діоксидо-1,2,6-тіадіазинан-2-іл)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
(-)-N-(2-[[[(4-фтор-3-метилбензил)аміно]карбоніл]-3-гідроксі-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-9-іл]-N,N',N'-триметилетандіамід);  
(+)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-(6-метил-1,1-діоксидо-1,2,6-тіадіазинан-2-іл)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-[метил(піролідін-1-ілсульфоніл)аміно]-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
9-[[азетидин-1-ілсульфоніл](метил)аміно]-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
(-)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-[метил(морфолін-4-ілсульфоніл)аміно]-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
(+)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-[метил(морфолін-4-ілсульфоніл)аміно]-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
(+)-9-[[азетидин-1-ілсульфоніл](метил)аміно]-N-(4-фторбензил)-3-гідроксі-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
(-)-9-[[[(диметиламіно)сульфоніл]ацетил](метил)аміно]-N-(4-фтор-3-метилбензил)-3-гідроксі-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;  
(-)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]аміно}-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід;

(+)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]аміно}-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід;  
 N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]аміно}-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід;  
 N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;  
 (-)-N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;  
 (+)-N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;  
 N-(2-{[(4-фтор-3-метилбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;  
 (+)-N-(2-{[(4-фтор-3-метилбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;  
 (-)-N-(2-{[(4-фтор-3-метилбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;  
 N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-8,8-диметил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-9-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід.

6. Сполука за п. 5 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка вибирається з групи, що включає:

N-(2-{[(4-фтор-3-метилбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;  
 (+)-N-(2-{[(4-фтор-3-метилбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;  
 (-)-N-(2-{[(4-фтор-3-метилбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;  
 (-)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]аміно}-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід;  
 (+)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]аміно}-4-оксо-

6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід;

N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]аміно}-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід;

N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-8,8-диметил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-9-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;

N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;

(-)-N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;

(+)-N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід.

7. Сполука за п. 6 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, яка включає:

N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;

(-)-N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід;

(+)-N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід.

8. Сполука за пунктом 7, яка являє собою (-)-N-(2-{[(4-фторбензил)аміно]карбоніл}-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

9. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп.1-8 або її фармацевтично прийнятної солі і фармацевтично прийнятний носій.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, або її фармацевтично прийнятна сіль, для застосування в отриманні лікарського засобу для інгібування ВІЛ-інтегрази, для профілактики або лікування ВІЛ-інфекції або профілактики, лікування або затримки вияву СНІДу у пацієнта, який цього потребує.

Даний винахід відноситься до тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідинів, споріднених сполук і їх фармацевтично прийнятих солей, синтезу і застосуванню цих сполук як інгібіторів фермент ВІЛ-інтегрази. Сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі згідно з даним винаходом корисні для профілактики або лікування ВІЛ-інфекції і для лікування або затримки вияву СНІДу.

Ретровірус, який називається вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), є етіологічним

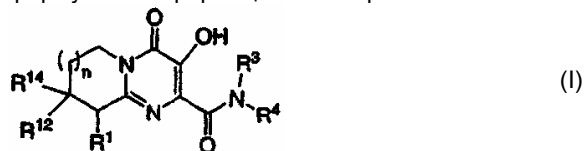
фактором комплексного захворювання, що включає прогресуюче руйнування імунної системи (синдром набутого імунодефіциту; СНІД) і дегенерацію центральної і периферичної нервової системи. Цей вірус раніше був відомий як LAV, HTLV-III або ARV. Загальною ознакою реплікації ретровірусів є вставка ДНК провірусу, що кодує вірусну інтегразу в геном клітки-хазяїна, обов'язкова стадія в реплікації ВІЛ в Т-лімфоцитах і моноцитарних клітинах людини. Вважається, що

інтеграція під дією інтегрази відбувається в три стадії: збирання стабільного нуклеопротеїдного комплексу, з послідовностями вірусної ДНК; відщеплення двох нуклеотидів від 3' кінців лінійної ДНК провірусу; ковалентне зв'язування звільнених 3' ОН-кінців ДНК провірусу з ДНК клітини-хазяїна на ступінчасто розташованих сайтах розщеплення. Четверта стадія процесу, репаративний синтез двохниткового розриву, що утворився, може бути виконана за допомогою клітинних ферментів.

Секвенування нуклеїнової кислоти ВІЛ свідчить про наявність pol-гену в одній відкритій рамці зчитування [Ratner, L. et al., Nature, 313, 277(1985)]. Гомологія послідовностей амінокислот свідчить про те, що pol-послідовність кодує зворотну транскриптазу, інтегразу і ВІЛ-протеазу [Toh, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. et al., Science, 231, 1567 (1986); Pearl, L.H. et al., Nature, 329, 351 (1987)]. Встановлено, що всі три ферменти необхідні для реплікації ВІЛ.

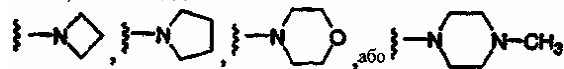
Відомо, що деякі протівірусні сполуки, що діють як інгібітори реплікації ВІЛ, є ефективними засобами в лікуванні СНІДу і схожих захворювань, включаючи інгібітори зворотної транскриптази, такі як азидотимін (AZT) і ефавіренз, і інгібітори протеази, такі як індинавір і нелфінавір. Сполуки згідно з даним винаходом є інгібіторами ВІЛ-інтегрази і інгібіторами реплікації ВІЛ. Інгібування інтегрази *in vitro* і реплікації ВІЛ в клітинах є прямим наслідком інгибування реакції перенесення ланцюга, що каталізується рекомбінантною інтегразою *in vitro* в клітинах, заражених ВІЛ. Особлива перевага даного винаходу полягає у високо специфічному інгибуванні ВІЛ-інтегрази і реплікації ВІЛ.

Даний винахід стосується нових піридопиримідинових похідних і споріднених сполук. Ці сполуки корисні в інгибуванні ВІЛ-інтегрази, профілактиці ВІЛ-інфекції і в профілактиці, лікуванні або затримці вияву СНІДу і/або СНІД-асоційованого комплексу (ARC), або у вигляді їх сполук, або у їх вигляді фармацевтично прийнятних солей або гідратів (коли це доцільне), або як інгредієнтів фармацевтичних композицій, в комбінації з іншими ВІЛ/СНІД-протівірусними засобами, протипірекційними засобами, імуномодуляторами, антибіотиками або вакцинами, або за відсутності вказаних засобів. Більш конкретно, даний винахід включає сполуки формули I і їх фармацевтично прийнятні солі:



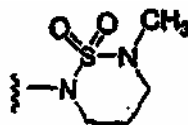
$R^1$  означає H або  $NR^2R^5$ ;  $R^2$  означає  $CH_3$ ;  $R^5$  означає

- 1)  $C(O)CH_2SO_2CH_3$ ,
- 2)  $C(O)C(O)N(CH_3)_2$ ,
- 3)  $SO_2N(CH_3)_2$  або
- 4)  $SO_2R^{20}$ , де  $R^{20}$  означає:



або альтернативно,  $R^2$  і  $R^5$  разом з атомом азоту, до якого приєднані, утворюють

Помилка! Об'єкти не можуть бути розкриті на основі кодів поля редагування, або



$R^3$  означає водень;

$R^4$  означає:

- 1) п-фторбензил,
- 2) 4-фтор-3-метилбензил,
- 3) 3-хлорбензил або
- 4) 3-хлор-4-метилбензил;

$R^{12}$  і  $R^{14}$  - обидва означають H, за винятком, що коли  $R^5$  означає  $C(O)C(O)N(CH_3)_2$  і  $R^4$  означає п-фторбензил, і n дорівнює 1, то  $R^{12}$  і  $R^{14}$  або обидва означають H, або обидва означають  $CH_3$ ; і n означає ціле число, що дорівнює нулю, 1 або 2.

Даний винахід також включає фармацевтичні композиції, що містять сполуки згідно з даним винаходом, і способи отримання таких фармацевтичних композицій. Крім того, даний винахід включає способи лікування СНІДу, способи затримки вияву СНІДу, способи профілактики СНІДу, способи профілактики ВІЛ-інфекції і способи лікування ВІЛ-інфекції.

Інші варіанти здійснення, аспекти і відмітні ознаки даного винаходу або зазначені нижче введеному описі, або стають очевидними з подальшого опису, прикладів і формули винаходу.

Даний винахід включає сполуки приведеної вище формули I і їх фармацевтично прийнятні солі. Ці сполуки і відповідні фармацевтично прийнятні солі є інгібіторами ВІЛ-інтегрази.

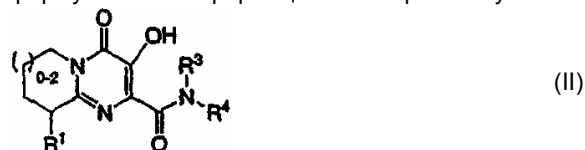
Варіантом здійснення даного винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^1$  означає  $NR^2R^5$ ; n означає ціле число, що дорівнює 1 або 2; а всі інші змінні приймають попередньо визначені значення.

Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль, де  $R^1$  означає  $NR^2R^5$ ;  $R^2$  означає  $CH_3$ ;  $R^5$  означає 1)  $C(O)C(O)N(CH_3)_2$  або 2)  $SO_2R^{20}$ , де  $R^{20}$  означає

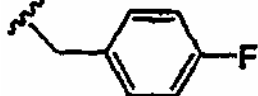


$R^3$  означає водень;  $R^4$  означає п-фторбензил або 4-фтор-3-метилбензил;  $R^{12}$  і  $R^{14}$  - обидва означають H, за винятком, що коли  $R^5$  означає  $C(O)C(O)N(CH_3)_2$  і  $R^4$  означає п-фторбензил, і n дорівнює 1, то  $R^{12}$  і  $R^{14}$  або обидва означають H, або обидва означають  $CH_3$ ; і n означає ціле число, яке дорівнює 1 або 2.

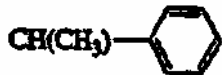
Даний винахід також включає сполуку формули II або її фармацевтично прийнятну сіль:



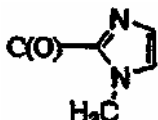
де  $R^1$  означає водень,  $NR^2R^5$ ,  $OR^2$ ,  $SR^2$ ,  $SOR^2$ ,  $SO_2R^2$ ,  $SO_2NR^2R^5$  або  $OC(O)NR^2R^5$ ;  $R^3$  означає водень;  $R^4$  означає



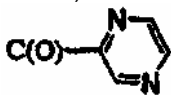
$R^2$  означає 1) водень, 2)  $CH_3$  або 3)



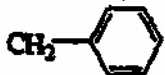
$R^5$  означає 1)  $C(O)CH_3$ , 2)  $C(O)CH_2SO_2CH_3$ , 3)  $CH_3$ , 4)  $C(O)C(O)N(CH_3)_2$ , 5)  $SO_2CH_3$ , 6)  $SO_2N(CH_3)_2$ , 7)  $C(O)CH_2N(CH_3)_2$ , 8)  $SO_2CH_2SO_2CH_3$ , 9)  $C(O)CF_3$ , 10)



11)



або 12)



або  $R^2$  і  $R^5$ , разом з атомом азоту, до якого приєднані, утворюють гетероциклічне кільце, що вибирається з групи, яка включає



Іншим варіантом здійснення даного винаходу є сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яка вибирається з групи, що включає сполуки, які перераховані в таблиці I, що наводиться нижче.

Додаткові варіанти здійснення даного винаходу включають наступне:

(а) Фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) та фармацевтично прийнятний носій.

(б) Фармацевтичну композицію, що містить продукт, який отриманий комбінуванням (наприклад, змішуванням) ефективної кількості сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятного носія.

(з) Фармацевтичну композицію згідно з п.(а) або (б), що додатково містить терапевтично ефективну кількість засобу для лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу, який вибирається з групи, що включає ВІЛ/СНІД-протівірусні засоби, імуномодулятори та протипіральні засоби.

(д) Фармацевтичну композицію згідно з п.(с), де засіб для лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу являє собою протівірусний засіб, який вибирається з групи, що включає: інгібітори ВІЛ-протеази, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ.

(е) Комбінацію, яка є корисною для інгібування ВІЛ-інтегрази, лікування або профілактики ВІЛ-інфекції, або профілактики, лікування або

затримки виявлення СНІДу, що являє собою терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і терапевтично ефективну кількість засобу для лікування ВІЛ-інфекції/СНІДу, який вибирається з групи, що включає: ВІЛ/СНІД-протівірусні засоби, імуномодулятори та протипіральні засоби.

(ф) Комбінацію згідно з п.(е), де засіб для лікування інфекції ВІЛ/СНІДу являє собою протівірусний засіб, який вибирається з групи, що включає: інгібітори ВІЛ-протеази, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ.

(г) Спосіб інгібування ВІЛ-інтегрази у пацієнта, який цього потребує, що полягає у введенні пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

(х) Спосіб профілактики або лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта, який цього потребує, що полягає у введенні пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

(і) Спосіб згідно з п.(х), де сполуку формули (I) вводять в комбінації з терапевтично ефективною кількістю, щонайменше, одного протівірусного засобу, який вибирається з групи, що включає: інгібітори ВІЛ-протеази, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ.

(і) Спосіб профілактики, лікування або затримки прояву СНІДу у пацієнта, який цього потребує, що включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I).

(к) Спосіб згідно з п.(і), де сполуку вводять в комбінації з терапевтично ефективною кількістю, щонайменше, одного протівірусного засобу, який вибирається з групи, що включає: інгібітори ВІЛ-протеази, нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ.

(1) Спосіб інгібування ВІЛ-інтегрази у пацієнта, який цього потребує, що включає введення пацієнту фармацевтичної композиції згідно з п.(а), (б), (с) або (д), або комбінації згідно з п.(е) або (ф).

(м) Спосіб профілактики або лікування ВІЛ-інфекції у пацієнта, який цього потребує, що включає введення пацієнту фармацевтичної композиції згідно з п. (а), (б), (с) або (д), або комбінації згідно з п.(е) або (ф).

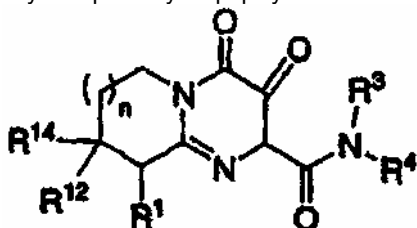
(н) Спосіб профілактики, лікування або затримки вияву СНІДу у пацієнта, який цього потребує, що включає введення пацієнту фармацевтичної композиції згідно з п.(а), (б), (с) або (д), або комбінації згідно з п.(е) або (ф).

Даний винахід також включає сполуку (і) для застосування з метою, (ii) для застосування як лікарський засіб з метою, або (iii) для застосування з метою отримання лікарського засобу, що використовується з метою: (а) інгібування ВІЛ-інтегрази, (б) профілактики або лікування ВІЛ-інфекції або (с) профілактики, лікування або затримки вияву СНІДу. При застосуванні у наведених цілях сполуки згідно з даним винаходом, необов'язково, можуть бути

використані в комбінації з одним або більше засобами для лікування ВІЛ/СНІДу, які вибираються з групи, що включає: ВІЛ/СНІД-протівірусні засоби, протиінфекційні засоби та імуномодулятори.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть мати асиметричні центри і можуть існувати, за винятком випадків, які зазначаються окремо, у вигляді сумішей стереоізомерів або у вигляді індивідуальних діастереомерів або енантіомерів, при цьому всі ізомерні форми охоплені даним винаходом.

N-заміщені гідроксипіримідинонові сполуки згідно з даним винаходом можуть також існувати у вигляді таутомерів, таких, як наведений нижче таутомер сполуки формули I:



Зрозуміло, що даний винахід включає всі таутомери гідроксипіримідинонових сполук формули I (або II), як окремо, так і в сумішах.

Сполуки згідно з даним винаходом корисні в інгібуванні ВІЛ-інтегрази, для профілактики або лікування інфекції вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) і профілактики, лікування або затримки прояву подальших патологічних станів, таких як СНІД. Профілактика СНІДу, лікування СНІДу, затримка у прояві СНІДу, або профілактика або лікування ВІЛ-інфекції визначаються, як такі, що включають, але не в порядку обмеження, лікування широкого ряду станів при ВІЛ-інфекції: СНІДу, ARC (СНІД-асоційований комплекс), як симптоматичних, так і асимптоматичних, та існуючого або потенційного контакту з ВІЛ-інфекцією. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом корисні в лікуванні ВІЛ-інфекції після припустимого контакту з ВІЛ, що відбувся шляхом переливання крові, заміни рідини організму, укусу, випадкового уколу зараженою голкою або контакту з кров'ю пацієнта під час хірургічної операції.

Характерні сполуки згідно з даним винаходом були перевірені на інгібування шляхом дослідження активності інтегрази у реакції перенесення ланцюгів. Випробування проводять способом, [який описаний у WO 02/30930. Випробування також відповідає наведеному у Wolfe, A.L. et al., J. Virol. 1996, 70: 1424-1432 для рекомбінантної інтегрази, за винятком того, що: (i) для аналізу використовують заздалегідь зібрані комплекси перенесення інтеграза-ланцюг; (ii) реакцію перенесення ланцюга здійснюють в присутності інгібітору в 2,5 mM MgCl<sub>2</sub>, використовуючи від 0,5 до 5 nM 3'-ФІТЦ-міченого субстрату ДНК-мішені, і (iii) продукти реакції перенесення ланцюга розпізнають, використовуючи анти-ФІТЦ, антитіло, яке кон'юговане з лужною фосфатазою, та хемілюмінесцентний субстрат для лужної фосфатази. Характерні сполуки згідно з даним

винаходом, та відповідно до даного випробування, здійснюють інгібуючу дію на активність в реакції перенесення ланцюга. Наприклад, сполуки, які представлені в таблиці 1, що наведена нижче, досліджені згідно з методом аналізу активності інтегрази і дають значення IC<sub>50</sub> порядку 5мкмоль/л або нижче. Додатково опис проведення випробування з використанням заздалегідь зібраних комплексів може бути знайдений [у Hazuda et al., J. Virol. 1997, 71: 7005-7011; Hazuda et al., Drug Design and Discovery 1997, 15: 17-24 та Hazuda et al., Science 2000, 287: 646-650].

Деякі характерні сполуки згідно з даним винаходом були також вивчені під час випробування на інгібування гострої ВІЛ-інфекції Т-лімфоцитів, яка здійснюється згідно [з Vacca, J.P. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994, 91: 4096]. Ці сполуки, які включають сполуки, наведені нижче в таблиці 1, дають значення IC<sub>95</sub> порядку 20мкмоль/л або нижче.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть також діяти як інгібітори ВІЛ-рибонуклеази Н (РНКази Н). Зворотна транскриптаза (RT) вірусу імунодефіциту людини тину 1 (ВІЛ-1) каталізує конверсію геномної РНК в дволанцюгову ДНК провірусу після проникнення в клітину, за допомогою використання РНК- і ДНК-залежних полімеразних активностей і активності РНКази Н. RT ВІЛ-1 є асиметричним димером, що складається з поліпептидів р66 і р51. Каталітичні активності RT керуються окремими сайтами в субодиниці р66; тобто, N-кінець р66 відповідає за РНК- та ДНК-залежну ДНК-полімеразну активність, і домен р15 на С-кінці відповідає за активність РНКази Н. РНКаза Н потрібна для розщеплення РНК-ланцюга РНК:ДНК гетеродуплексних проміжних продуктів в зворотній транскрипції. Сполуки згідно з даним винаходом можуть селективно зв'язуватися з доменом РНКази Н RT ВІЛ-1 та інгібувати активність вказаного домену. Інгібуюча активність сполук по відношенню до РНКази Н може бути виміряна в ході проведення відповідних випробувань, що відомі з рівня техніки, таких як випробування, що описане [у Shaw-Reid et al., J. Biol. Chem. 2003, 278 (5): 2777-2780]. Таким чином, даний винахід включає спосіб інгібування ВІЛ-РНКази Н у пацієнта, який цього потребує, що полягає у введенні пацієнту ефективної кількості сполуки згідно з винаходом. Даний винахід включає також сполуки (i) для застосування в цілях, (ii) для застосування у вигляді лікарського засобу в цілях, або (iii) для застосування з метою отримання лікарського засобу, що використовується в цілях інгібування ВІЛ-РНКази Н.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути введені в формі фармацевтично прийнятних солей. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає сіль, що володіє ефективністю початкової сполуки, яка не є біологічно або іншим чином неприйнятною (наприклад, не є ні токсичною, ні іншим чином шкідливою по відношенню до реципієнта). Відповідні солі включають кислотно-адитивні солі, які можуть, наприклад, бути отримані шляхом змішування розчину сполуки

згідно з даним винаходом з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, такої як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота або бензойна кислота. Коли сполуки згідно з винаходом містять кислотну складову, відповідні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів (наприклад, солі натрію або калію), солі лужноземельних металів (наприклад, солі кальцію або магнію) і солі, які утворені з відповідними органічними лігандами, такі як четвертинно амонієві солі. Також, у разі наявності кислотної (-COOH) або спиртової групи, фармацевтично прийнятні складні ефіри можуть бути використані для зміни розчинності або гідролітичних характеристик сполуки.

З метою інгібування ВІЛ-інтегрази або ВІЛ-РНКаз Н, профілактики або лікування ВІЛ-інфекції або профілактики, лікування або затримки у проявленні СНІДу, сполуки згідно з даним винаходом можуть бути введені перорально, парентерально (підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні, внутрішньом'язові, підложкові ін'єкції або інфузії включно), за допомогою аерозольної інгаляції або ректально, в формі стандартної дози фармацевтичної композиції, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки і загальноприйнятні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, допоміжні речовини і розчинники.

Термін "введення" і варіанти цього терміну (наприклад, "прийом" сполуки) по відношенню до сполуки згідно з винаходом означають, що індивідууму, який потребує лікування, вводять сполуки або пролікові сполуки. Коли сполуки згідно з винаходом або проліки вводять в комбінації з одним або більше іншими активними засобами (наприклад, протівірусними засобами, які є корисними для лікування інфікування вірусом ВІЛ або СНІДу), зрозуміло, що термін "введення" і кожний з варіантів зазначеного терміну включають одночасне і послідовне введення сполуки або проліків та інших засобів.

Мається на увазі, що термін "композиція", як він використовується тут, стосується продукту, що включає зазначені інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-якого продукту, що утворюється прямо або непрямо, шляхом комбінування вказаних інгредієнтів у зазначених кількостях.

"Фармацевтично прийнятні" означає, що інгредієнти фармацевтичної композиції повинні бути сумісні один з одним і не завдавати шкоди реципієнту.

Термін "суб'єкт" (який альтернативно називається тут "пацієнт"), як він використовується тут, відноситься до тварини, переважно до ссавця, більш переважно, до людини, що є об'єктом лікування, спостереження або дослідження.

Термін "терапевтично ефективна кількість", як він використовується тут, означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, який викликає біологічний або фармакологічний відгук в тканині, системі, організмі тварини або людини, якої домагався дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист, що включає ослаблення

або профілактику симптомів, які лікуються або попереджаються, хвороби або стану. Термін також включає кількість активної сполуки, яка достатня для інгібування ВІЛ-інтегрази і/або РНКаз Н, і тим самим, що викликає очікуваний відгук. Коли активну сполуку (тобто активний інгредієнт) вводять у вигляді солі, зазначена кількість активного інгредієнта відноситься до сполуки у формі вільної кислоти або вільної основи.

Фармацевтичні композиції можуть бути в формі суспензій, що вводяться перорально, або таблеток, або капсул, назальних спреїв, стерильних препаратів для ін'єкції, наприклад, у вигляді стерильних водних або олійних суспензій для ін'єкції, або супозиторіїв. Ці композиції можуть бути отримані добре відомими з рівня техніки способами і містять загальноприйнятні наповнювачі. Придатні способи та інгредієнти [описані в Remington's Pharmaceutical Sciences, 18 edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 1990], який повністю включений тут як посилання.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути введені перорально в межах доз від 0,001 до 1000мг/кг маси тіла ссавця (наприклад, людини) на день у вигляді єдиної дози або декількох доз. Найкращий інтервал доз складає від 0,01 до 500мг/кг маси тіла на день, перорально, у вигляді єдиної дози або декількох доз. Інший найкращий інтервал доз складає від 0,1 до 100мг/кг маси тіла на день, перорально, у вигляді єдиної дози або декількох доз. Для перорального прийому композиції можуть бути представлені в формі таблеток або капсул, що містять 1,0-500 міліграм активного інгредієнта, зокрема 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 і 500 міліграм активного інгредієнта для симптоматичного підбору дозування пацієнту, який проходить лікування. Конкретний рівень доз і частота введення дози для кожного окремого пацієнта можуть варіюватися в залежності від факторів, що включають активність конкретної сполуки, яка використовується, метаболічну стійкість та тривалість дії цієї сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, дієту, спосіб і час введення, швидкість виведення з організму, лікарську комбінацію, тяжкість конкретного стану і реципієнта, що проходить терапію.

Як зазначено вище, даний винахід також стосується використання інгібуючих ВІЛ-інтегразу сполук згідно з даним винаходом з одним або більше засобами, які є корисними у терапії ВІЛ-інфекції або СНІДу. Наприклад, сполуки згідно з даним винаходом, можуть бути ефективно застосовані, незалежно, шляхом попереднього впливу і/або подальшого впливу, в комбінації з ефективною кількістю одного або більше ВІЛ/СНІД-протівірусних засобів, імуномодуляторів, протиінфекційних засобів або вакцин, що є корисними для терапії ВІЛ-інфекції або СНІДу, таких як засоби, що наведені [в таблиці 1 у WO 01/38332 або в таблиці у WO 02/30930], обидва документи повністю включені тут як посилання. Очевидно, що кількість комбінацій сполук згідно з даним винаходом з ВІЛ/СНІД-

Схема А наводить загальний синтез карбоксамідів А-5. Метиловий ефір А-4 може бути підданий взаємодії з аміном 1-2 в розчинниках, таких як ДМФА, метанол, етанол, толуол, NMP, при відповідній температурі (наприклад, від 20 до 150°C), що дає кінцеву сполучку А-5. Метиловий ефір А-4 може бути синтезований одним з трьох синтетичних способів. Згідно з першим способом, амідингідрохлорид А-1а (sX=H; sY=H) може бути підданий взаємодії з диметил-2-(бензилокси)-3-оксосукцинатом в присутності основи, що дає проміжний захищений метиловий ефір А-2, захист якого легко може бути знятий, що призводить до



отримання метилового ефіру A-4. Згідно з другим способом, амідоксин A-1b ( $sX=OH$ ;  $sY=H$ ), який отриманий в три стадії з третбутилбензилоксикарбамату, може бути підданий взаємодії з DMAD, що дає циклічну проміжну сполуку A-3a, яка може бути піддана перегрупуванню шляхом нагрівання у відповідному розчиннику (наприклад, ксилолі), що призводить до утворення метилового ефіру A-5. Згідно з третім способом, амідоксин A-1c ( $sX=H$ ;  $sY=OH$ ) може бути підданий взаємодії з DMAD у відповідному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі), що призводить до утворення проміжної сполуки A-3b, яка може бути піддана перегрупуванню у метиловий ефір A-4 шляхом нагрівання у відповідному розчиннику (наприклад, ксилолі). Всі три наведених способи можуть бути застосовані по відношенню до амідинів та амідоксимів, які містять замісники у кільці. Схема A ілюструється прикладом 1.

Схема A

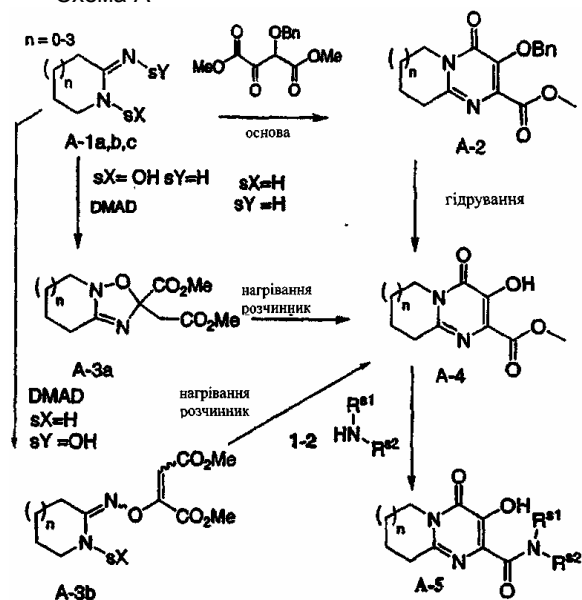


Схема B представляє спосіб отримання сполук згідно з даним винаходом, які містять аміно-, просту ефірну, просту тіоефірну, сульфоксидну або сульфову групу в положенні 9 ядра 3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піридо[1,2-a]піримідин-2-карбоксаміду. Бром-похідне B-1 може бути отримано з метилового ефіру A-4 за допомогою первинного захисту гідроксигрупи на A-4 відповідною захисною групою (наприклад, перетворенням в бензоат або півалат, або в бензилокси) і подальшим здійсненням контакту захищеного A-4 з бромуючим агентом (наприклад, NBS). Бром-похідне B-1 може бути потім оброблене нуклеофільним реагентом ("Nu"; наприклад, аміном, тіолом або алкоголем), що дає, шляхом виділення або без виділення, проміжний метиловий ефір B-2, який піддають взаємодії із заданим аміном, що призводить до утворення кінцевого продукту B-3. Якщо нуклеофільний реагент являє собою тіол або містить сірку, що окислюється, в схему може бути включена стадія окислення з метою отримання

сульфоксиду або сульфону. Якщо нуклеофільний реагент включає складний ефір, складний ефір може бути перетворений в амід, шляхом використання стандартних хімічних перетворень після синтезу B-3. Схема B ілюструється прикладом 2.

Схема B

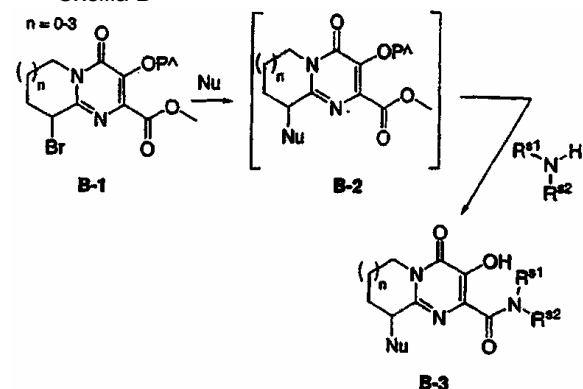
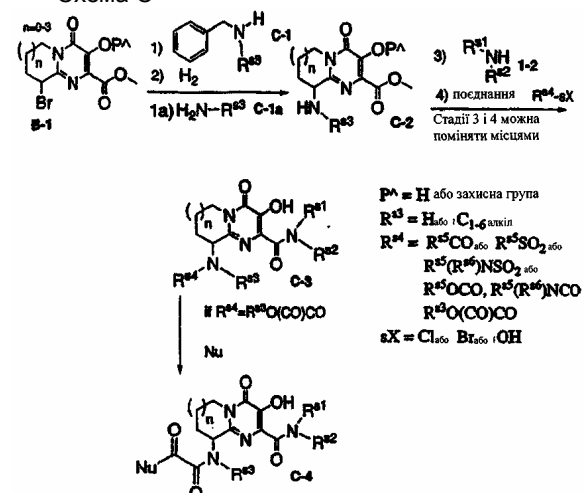


Схема C представляє загальний синтез похідних C-3 або C-4, що містять в кільці аліфатичний замісник, такий як амід, сульфонамід, сульфонілсечовина, карбамат або сечовина. Бром-похідне B-1 може бути оброблено бензиламіном C-1 і потім гідровано або безпосередньо піддано взаємодії з аміном C-1 а, що дає проміжну сполуку C-2, яка потім може бути оброблена аміном 1-2, з виділенням або без виділення, і потім піддана реакції поєднання з карбоною кислотою або взаємодії з карбонілхлоридом (або сульфонілхлоридом, або сульфоаміохлоридом) або ізоціанатом, що дає кінцевий продукт C-3. Якщо C-3 містить  $R^4=R^3O$  (CO)CO, то C-3 може бути в подальшому піддано взаємодії з нуклеофільним реагентом, таким як амін, що призводить до утворення продукту C-4. Схема C ілюструється прикладами 3, 4 і 6. Останні дві стадії можна поміняти місцями.

Схема C

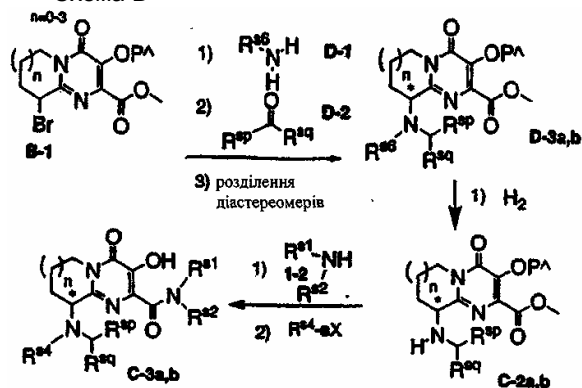


1. поєднання з  $R^4-sX$ , 2. стадії 3 і 4 можна поміняти місцями, 3.  $P^A=H$  або захисна група, 4.  $R^3=H$  або  $C_{1-6}$ -алкіл,  $or=ab$ ,  $if=ac$  якщо.

Схема D представляє синтез гомотеральних сполук C-3, C-3a, b і C-4. Здійснюють заміщення бром-похідного B-1 хіральними амінами D-1, що

призводить до суміші діастереоізомерів, з подальшим або одночасним видаленням захисної групи. Проводять відновлюване алкілювання аміногрупи в положенні 9 за допомогою альдегідів або кетонів D-2, що дає проміжну сполуку D-3. Суміш діастереоізомерів може бути розділена шляхом кристалізації або хроматографії, що призводить до окремих діастереоізомерів D-3a, b. R<sup>6</sup> може бути видалений шляхом гідрування, що дає гомохіральну проміжну сполуку C-2a, b. Подальша взаємодія з аміном 1-2 та поєднання з карбоною кислотою або обробка карбоніл хлоридом (або сульфонілхлоридом або сульфамойлхлоридом) або ізоціанатом призводить до кінцевого гомохірального продукту C-3 a, b. Як і у випадку рацемічних сполук C-3 на схемі С, може бути проведена додаткова стадія з метою отримання гомохіральних сполук C-4. Схема D ілюструється прикладами 5 і 7.

Схема D



R<sup>Λ</sup>=H або захисна група

R<sup>6</sup>=хіранбННУ алкільний залишок (наприклад,

(S)-а-метилбензил)

R<sup>sp</sup>, R<sup>sq</sup>=H або C<sub>1-6</sub>-алкіл

R<sup>s4</sup>=R<sup>s5</sup>CO або R<sup>s5</sup>SO<sub>2</sub> або R<sup>s5</sup>(R<sup>s6</sup>)NSO<sub>2</sub> або

R<sup>s5</sup>OCO<sub>2</sub>, R<sup>s3</sup>O(CO)COR<sup>s5</sup>(R<sup>s6</sup>)NCO

sX=Cl або Br або OH

Наступні приклади служать виключно з метою ілюстрації винаходу і його практичного здійснення. Приклади не треба розглядати як такі, що обмежують об'єм або суть винаходу.

Приклад 1

М-(4-Фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід

Стадія 1а: Третбутилбензилокси(4-ціанобутил)карбамат [Bergeron, R. J., McManis, J. S., Tetrahedron 45 (16), 4939-4944 (1989)].

До розчину третбутилбензилоксикарбамату в безводному диметилформаміді додають 5моль% йодиду натрію і порціями 1,36екв. гідриду натрію (60% дисперсія в мінеральному маслі). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 15хв., після чого додають 1,05екв. 4-хлорвалеронітрилу. Суміш нагрівають до 85°C і перемішують протягом 3,5год. Після охолодження до кімнатної температури суміш гасять водою і екстрагують діетиловим ефіром. Об'єднані органічні фази концентрують і промивають напівнасиченим водним тиосульфатом натрію, водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу

сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують шляхом зниженого тиску. Маслянистий залишок промивають петролейним ефіром і сушать при високому вакуумі, отримуючи третбутилбензилокси(4-ціанобутил)карбамат у вигляді світло-жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР(400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.38(м, 5H), 4.84(с, 2H), 3.45(т, J=6.4Гц, 2H), 2.34(т, J=6.8Гц, 2H), 1.70(м, 4H), 1.52(с, 9H).

МС m/z: 271(M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2а: 1-(Бензилокси)піперидин-2-імінгідрохлорид

Третбутилбензилокси-(4-ціанобутил)карбамат розчиняють в розчині 4М HCl в 1,4-діоксані і суміш перемішують протягом 18год. при кімнатній температурі. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок обробляють етилацетатом і діетиловим ефіром. Отриману тверду речовину, що промита діетиловим ефіром, фільтрують і сушать при високому вакуумі, що дає 1-(бензилокси)піперидин-2-імінгідрохлорид у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР(400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.53(с, 1H), 8.97(с, 1H), 7.57-7.41(м, 5H), 5.05(с, 2H), 3.67(т, J=6.0Гц, 2H), 2.64(т, J=6.4Гц, 2H), 1.90-1.84(м, 2H), 1.69-1.63(м, 2H).

МС m/z: 205(M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3а: 2-Імінопіперидин-1-ол гідрохлорид

Розчин 1-(бензилокси)піперидин-2-імінгідрохлориду у метанолі, що містить паладій на активованому вугіллі (10%, мас/мас.) перемішують в середовищі водня при атмосферному тиску протягом 3год. Каталізатор відділяють шляхом фільтрування і розчин концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок розтирають з діетиловим ефіром, фільтрують і сушать при високому вакуумі, отримуючи 2-імінопіперидин-1-ол гідрохлорид у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 11.76(с, 1H), 8.82(с, 1H), 8.49(с, 1H), 3.63(т, J=6.0Гц, 2H), 2.63(т, J=6.0Гц, 2H), 1.87(м, 2H), 1.66 (м, 2H). <sup>13</sup>C-ЯМР (150МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 159.06, 50.92, 25.76, 22.01, 17.22.

МСm/z: 115(M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4а: Метил-2-(2-метокси-2-оксоетил)-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-[1,2,4]оксадіазоло[2,3-а]піридин-2-карбоксилат

До розчину 2-імінопіперидин-1-ол гідрохлориду у хлороформі додають триетиламін. Суміш перемішують протягом 5 хв. при кімнатній температурі, потім охолоджують до 0°C і додають по краплях шляхом перемішування 1,2екв. диметилацетилендікарбоксилату. Охолоджуючу баню прибирають і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Розчинник видаляють при зниженому тиску і розчин розподіляють між етилацетатом і напівнасиченим водним хлоридом амонію. Водну фазу додатково екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію і фільтрують через силікагель. Розчинник видаляють у вакуумі, отримуючи метил-2-(2-метокси-2-оксоетил)-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-

[1,2,4]оксадіазоло[2,3-а]піридин-2-карбоксилат у вигляді світло-жовтого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР(400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.82 (с, 3H), 3.70 (с, 3H), 3.51 (м, 1H), 3.36 (м, 1H) 3.31 (д,  $J=16.6\text{Гц}$ , 1H), 2.98 (д,  $J=16.6\text{Гц}$ , 1H), 2.53 (м, 2H), 1.94 (м, 2H), 1.74 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 169.15, 168.88, 164.97, 103.27, 55.71, 52.97, 51.84, 42.26, 26.06, 23.49, 22.83.

МС  $m/z$ : 257 ( $M+H$ ) $^+$ .

Стадія 5a: Метил-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а] піримідин-2-карбоксилат

Розчин метил-2-(2-метокси-2-оксоетил)-5,6,7,8-тетрагідро-2Н-[1,2,4]оксадіазоло[2,3-а]піридин-2-карбоксилату у безводному о-ксилолі вміщують у двугорлу круглодонну колбу. Колбу забезпечують термометром і закривають мембраною. Суміш нагрівають до 148-150°C протягом 5 год. Нагріваючу баню прибирають і суміш залишають стояти при кімнатній температурі протягом 16 год. До суміші, що містить осад, додають діетиловий ефір. Через 5хв. осад відділяють фільтруванням, промивають діетиловим ефіром і сушать у вакуумі. Продукт, метил-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксилат, отримують у вигляді блідо-коричневої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР(400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 10.03 (с, 1H), 3.86 (т,  $J=6.0\text{Гц}$ , 2H), 3.80 (с, 3H), 2.75 (т,  $J=6.8\text{Гц}$ , 2H), 1.90-1.70 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (150МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 165.81, 158.65, 148.60, 143.10, 127.07, 51.98, 42.87, 30.32, 20.91, 18.40.

МС  $m/z$ : 115( $M+H$ ) $^+$ .

Наступна методика являє собою альтернативний спосіб синтезу метил-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксилату.

Стадія 1b: Диметил-2-(бензилокси)-3-оксосукцинат

Розчин метил(бензилокси)ацетату (1екв.) та диметиллоксалату (1,2екв.) в сухому ТГФ охолоджують до -78°C і додають по краплях LDA (2М в суміші ТГФ-гептан, 1,2екв.). Після перемішування протягом однієї години охолоджуючу баню прибирають і перемішування продовжують ще одну годину. Реакцію гасять при 0°C, виливаючи в охолоджену 1н водну HCl, і водну фазу екстрагують EtOAc; органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать і концентрують, що дає сирий продукт, який використовують без додаткового очищення.

Стадія 2b: Метил-3-(бензилокси)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а] піримідин-2-карбоксилат

2-імінопіридингідрохлорид (1,5екв.), що випускається промислово, додають при кімнатній температурі до розчину оксосукцинату, отриманого на стадії 1b, (1екв.) в MeOH. Після додання по краплях чистого DBU (4,5екв.) реакційну суміш перемішують протягом 2 днів. Випаровування розчинника дає залишок, який поглинають EtOAc і промивають 1н HCl та насиченим розчином солі; органічний шар сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і розчинник видаляють. Сирий продукт використовують без додаткового очищення.

Аналітичний зразок цього продукту очищають флеш хроматографією (суміш петролійний ефір/EtOAc 1:2-1:5), отримані наступні спектроскопічні дані:

$^1\text{H}$ -ЯМР(400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.49-7.30 (м, 5H), 5.25(с, 2H), 4.00 (т,  $J=6.2\text{Гц}$ , 2H), 3.86 (с, 3H), 2.94 (т,  $J=6.6\text{Гц}$ , 2H), 2.01-1.95 (м, 2H), 1.92-1.87 (м, 2H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (75МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 164.1, 159.3, 154.1, 141.1, 140.6, 136.0, 128.1, 127.8, 127.7, 73.8, 52.2, 42.7, 30.9, 21.0, 18.4.

МС  $m/z$ : 315( $M+H$ ) $^+$ .

Стадія 3b: Метил-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а] піримідин-2-карбоксилат

Проміжний метил-3-(бензилокси)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а] піримідин-2-карбоксилат, отриманий на стадії 2b, розчиняють в MeOH і додають при кімнатній температурі каталітичний 10% Pd/C. Суміш перемішують в атмосфері  $\text{H}_2$  протягом 3,5 годин. Фільтрування каталізатора і випаровування метанолу дає залишок, до якого додають діетиловий ефір; фільтрування призводить до отримання метил-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксилату у вигляді блідо-коричневої твердої речовини зі спектроскопічними характеристиками, що ідентичні характеристикам сполуки, яка описана на стадії 5a.

Стадія 6: М-(4-Фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід

Розчин метил-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксилату, отриманого на стадії 3b або стадії 5a, та 4-фтор-бензиламіну (2екв.) у метанолі перемішують і нагрівають до 65°C протягом 22год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і зазначений у заголовку продукт отримують за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, використовуючи воду (0,1% TFA) і ацетонітрил (0,1% TFA) як елюенти (колонка: C18). Об'єднані фракції, які містять продукт, ліофілізують, отримуючи сполуку, що зазначена у заголовку, у вигляді рихлого білого матеріалу.

$^1\text{H}$ -ЯМР(400МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 12.12 (с, 1H), 9.35(с, 1H) 7.36 (м, 2H), 7.15 (м, 2H), 4.44 (м, 2H), 3.84 (т,  $J=6.4\text{Гц}$ , 2H), 2.80 (т,  $J=6.8\text{Гц}$ , 2H), 1.90-1.73 (м, 4H).

МС  $m/z$ : 318 ( $M+H$ ) $^+$ .

Приклад 2

N-(4-Фторбензил)-3-гідрокси-9-морфолін-4-іл-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід гідрохлорид

Стадія 1: Метил-3-(бензоїлокси)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксилат

До розчину метил-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а] піримідин-2-карбоксилату (отриманого згідно з прикладом 1) у піридині додають бензойний ангідрид (1,55екв.). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розподіляють між етилацетатом і 0,5М водним HCl. Водну фазу екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні

фази промивають 0,5М водним HCl, водою і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха у вакуумі. Сполуку, що зазначена у заголовку, отримують після флеш хроматографії (елюент - суміш петролійний ефір/етилацетат, 1:2) у вигляді незабарвленої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.07 (м, 2H), 7.78 (м, 1H), 7.62 (м, 2H), 3.86 (т, J=6.0Гц, 2H), 3.74 (с, 3H), 2.92 (т, J=6.4Гц, 2H), 1.93-1.81(м, 4H).

МС m/z: 329 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Метил-3-(бензоїлокси)-9-бром-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксилат

Суміш метил-3-(бензоїлокси)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксилату, N-бромсукциніміду (1,2екв.) та дибензоїлпероксиду (70%, 0,13екв.) у чотирьоххлористому вуглеці перемішують шляхом нагрівання до температури кипіння із зворотним холодильником протягом однієї години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, сукцинімід відділяють фільтруванням і розчинник видаляють при зниженому тиску. Метил-3-(бензоїлокси)-9-бром-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксилат отримують після флеш хроматографії (елюент суміш петролійний ефір/етилацетат, 1:1) у вигляді блідо-жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.08 (м, 2H), 7.79 (с, 1H), 7.63 (м, 2H), 5.58 (м, 1H), 4.24 (м, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.72 (м, 1H), 2.43-2.35 (м, 1H), 2.30-2.05 (м, 3H).

МС m/z: 409/407 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: N-(4-Фторбензил)-3-гідрокси-9-морфолін-4-іл-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід.

До розчину метил-3-(бензоїлокси)-9-бром-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксилату в ДМФА додають морфолін (Зекв.) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розтирають з діетиловим ефіром. Сирий продукт розчиняють у метанол, додають 4-фторбензиламін (Зекв.) і суміш перемішують протягом 1,5год. при 65°C. Розчинник видаляють при зниженому тиску і продукт очищають за допомогою препаративної ОФ-ВЕРХ, використовуючи воду (0,1% TFA) та ацетонітрил (0,1% TFA) як елюенти (колонка: C18). Об'єднані фракції, які містять продукт, ліофілізують і знову розчиняють в 1н HCl.

Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок ліофілізують з суміші вода/ацетонітрил, отримуючи гідрохлорид N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-морфолін-4-іл-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксаміду у вигляді трохи рожевого рихлого матеріалу.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 12.34 (с, 1H), 10.99 (с, 1H), 10.47 (с, 1H), 7.44 (м, 2H), 7.16 (м, 2H), 4.85 (м, 1H), 4.60-4.40 (м, 3H), 4.10-3.85 (м, 4H), 3.60-3.05 (м, 5H замаскований сигналом води), 2.35-2.15 (м, 2H), 2.03-1.80 (м, 2H).

МС m/z: 403(M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 3

(+/-)-9-

[[[Диметиламіно)сульфоніл](метил)аміно]-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід C-3 Стадія 1: Метил-9-[бензил(метил)аміно]-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксилат гідрохлорид

До розчину бром-похідного, що перемішується, метил-3-(бензоїлокси)-9-бром-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксилату (який отриманий згідно з прикладом 2, стадія 2), в безводному диметилформаміді додають N-бензил-N-метиламін (Зекв.). Суміш перемішують протягом 1,5год. при кімнатній температурі, після чого додають діетиловий ефір і 2М HCl в діетиловому ефірі. Суміш перемішують протягом 5хв., осад, що утворився, відділяють фільтруванням і промивають діетиловим ефіром. Осад розчиняють в безводному метанолі і розчин концентрують досуха при зниженому тиску. Зазначений у заголовку сирий продукт, отриманий у вигляді блідо-жовтого масла, що містить надлишок N-бензил-N-метиламінгідрохлориду, використовують без додаткового очищення.

МС m/z: 344 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Метил-3-гідрокси-9-(метиламіно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксилат

Отриманий на стадії 1 розчин сирого продукту у метанолі, що містить паладій на активованому вугіллі (10% мас/мас.) перемішують у середовищі водню при атмосферному тиску протягом 3год. Катализатор відділяють фільтруванням і розчин концентрують досуха при зниженому тиску. Залишок розтирають з діетиловим ефіром, фільтрують і сушать при високому вакуумі, отримуючи сирий продукт у вигляді жовтої твердої речовини, який використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

МС m/z: 254 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: N-(4-Фторбензил)-3-гідрокси-9-(метиламіно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-тридо[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід

До розчину сирого продукту, отриманого на стадії 2, в сухому метанолі додають надлишок триетиламіну. Розчинник видаляють при зниженому тиску і потім при високому вакуумі. Оліїстий залишок розчиняють в безводному метанолі і додають 4-фторбензиламін (3,1екв., теор.). Суміш перемішують і нагрівають до 60°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляють при зниженому тиску. Залишок розтирають з діетиловим ефіром і залишають при високому вакуумі на 15 хв. Зазначений у заголовку сирий продукт отримують у вигляді жовтої твердої речовини, яка містить надлишок 4-фторбензиламіну (близько 3,5екв.), і використовують без додаткового очищення.

МС m/z: 347 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: (+/-)-9-

[[[Диметиламіно)сульфоніл](метил)аміно]-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4H-піrido[1,2-a]піримідин-2-карбоксамід

До розчину неочищеної сполуки, отриманого на стадії 3, в суміші 2:1 тетрагідрофурану і 2М водного гідроксиду натрію додають N,N-диметилсульфаміохлорид (4.6екв.). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16год. Суміш концентрують при зниженому тиску і продукт виділяють препаративною ОФ-ВЕРХ, з використанням води (0,1% TFA) і ацетонітрилу (0,1% TFA) як елюентів (колонка: C18). Об'єднані фракції, що містять продукт, ліофілізують, отримуючи сполуку, що зазначена у заголовку, у вигляді рихлої, трохи рожевої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.95 (с, 1H), 9.13 (м, 1H), 7.38 (м, 2H), 7.04 (м, 2H), 4.98 (м, 1H), 4.56 (м, 2H), 4.36 (м, 1H), 3.62 (м, 1H), 2.84 (с, 6H), 2.57 (с, 3H), 2.38-1.85 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100МГц,  $\text{CDCl}_3$ ) 5:167.53, 162.55, 160.11, 157.74, 145.76, 144.11, 132.70, 128.89, 128.81, 124.82, 114.60, 114.39, 58.06, 42.93, 41.53, 37.00, 29.03, 23.89, 20.09.

МС m/z: 454 (M+H) $^+$ .

Приклад 4

(+/-)-N $^1$ -(2-[[4-Фторбензил)аміно]карбоніл]-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-іл)-N $^1$ , N $^2$ , N $^2$ -триметилетандіамід

Стадія 1: (+/-)-N $^1$ -(2-[[4-Фторбензил)аміно]карбоніл]-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-іл)-N $^1$ , N $^2$ , N $^2$ -триметилетандіамід

До розчину сирого N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-(метиламіно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-2-карбоксаміду (який синтезовано, як описано в прикладі 3, стадія 3), що перемішується в дихлорметані додають бекв. триетиламіну і бекв. метилхлороксоацетату. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2год., розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють в розчині диметиламіну (2М) у тетрагідрофурані. Суміш перемішують при 57°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляють при зниженому тиску і продукт виділяють препаративною ОФ-ВЕРХ, з використанням води (0,1% TFA) та ацетонітрилу (0,1% TFA) як елюентів (колонка: C18). Об'єднані фракції, що містять продукт, ліофілізують, отримуючи сполуку, що зазначена у заголовку, у вигляді рихлої, трохи рожевої речовини. Згідно з ЯМР продукт являє собою суміш ротамерів.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 12.05 (с, 0,2 H), 11.89 (с, 0,8 H), 9.21 (м, 0,8 H), 8.74 (м, 0,2 H), 7.40-7.28 (м, 2H), 7.20-7.10 (м, 2H), 5.17 (м, 0,8 H), 4.63-4.35 (м, 2,2 H), 4.13-4.00 (м, 1H), 3.65-3.53 (м, часткове накладення сигналу води), 2.95-2.75 (м, 9H), 2.15-1.80 (м, 4H).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР (100МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 5:167.87, 167.73, 165.92, 165.46, 164.51, 164.30, 162.42, 160.01, 157.50, 157.41, 146.27, 146.18, 145.76, 145.49, 134.44, 129.43, 129.35, 129.08, 129.00, 125.17, 125.05, 115.07, 114.85, 57.47, 53.60, 43.14, 41.37, 36.49, 35.95, 32.92, 32.64, 32.36, 28.19, 23.88, 22.12, 19.67, 19.35.

МС m/z: 115 (M+H) $^+$ .

Приклад 5

(+)-N $^1$ -(2-[[4-Фторбензил)аміно]карбоніл]-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-іл)-N $^1$ , N $^2$ , N $^2$ -триметилетандіамід

Стадія 1: (+)-3-Гідрокси-2-(метоксикарбоніл)-N-метил-4-оксо-N-[(1S)-1-фенілетил]-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-амоній трифторацетат

До суміші 7:3 (об./об.) метанолу і води при -30°C, що містить (1S)-1-фенілетиламін (4,5екв.), додають бром-похідне, метил-3-(бензоїлокси)-9-бром-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-2-карбоксилат (синтезований як указано в прикладі 2, стадія 2) (1,0екв.). Суміш енергійно перемішують протягом 1,5 год. при -30°C. Охолоджувальну баню прибирають і перемішування продовжують протягом 1 год. при кімнатній температурі. РН доводять приблизно до 5 за допомогою оцтової кислоти, після чого додають 37% водний формальдегід (11,5екв.) та ціаноборгідрид натрію (3,25екв.). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 20хв. об'єм зменшують приблизно до 1/4 при зниженому тиску. Білий осад, що утворився, відділяють фільтруванням і фільтрат підкислюють до рН2-3 за допомогою трифтороцтової кислоти. Розчин наносять на картриджі з катіонообмінною смолою (Varian MEGA BOND ELUTE SCX), картриджі промивають метанолом і сирий продукт вимивають за допомогою 2М аміаку у метанолі. Об'єднані елюенти концентрують досуха при зниженому тиску, і маслянистий залишок розчиняють в метанолі і нейтралізують трифтороцтовою кислотою. Після видалення розчинника отримують маслянистий залишок. Отримані у співвідношенні 1:3 діастереоізомери розділяють шляхом очищення препаративною ОФ-ВЕРХ (колонка: C18), елюенти: вода (0,1% TFA), ацетонітрил (0,1% TFA). Основний діастереоізомер виходить другим піком, і після ліофілізації отримують сполуку, що зазначена у заголовку, у вигляді трохи рожевої твердої речовини.

$^1\text{H}$ -ЯМР (500МГц, піридин- $d^5$ )  $\delta$ : 7.53 (м, 2H), 7.39 (м, 2H), 7.29 (м, 1H), 4.45 (м, 1H), 4.38 (м, 1H), 4.14 (м, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.80 (м, 1H), 2.13 (с, 3H), 1.95-1.82 (м, 3H), 1.70-1.60 (м, 1H), 1.49 (д, J=6.4Гц, 3H).

МС m/z: 358 (M+H) $^+$ .

Стадія 2: (-)-3-Гідрокси-2-(метоксикарбоніл)-N-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-амонію трифторацетат

Розчин (+)-3-гідрокси-2-(метоксикарбоніл)-N-метил-4-оксо-N-[(1S)-1-фенілетил]-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-амонію трифторацетату в метанолі, що містить паладій на активованому вугіллі (10%, мас/мас.) перемішують у середовищі водню при атмосферному тиску протягом 1,5 год. Каталізатор відділяють шляхом фільтрування і розчин концентрують досуха при зниженому тиску, отримуючи сполуку, що зазначена у заголовку, у вигляді трохи рожевої олії.

$^1\text{H}$ -ЯМР (400МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4.41 (м, 1H), 4.14 (м, 1H), 3.99 (с, 3H), 3.91 (м, 1H), 2.86 (с, 3H), 2.50 (м, 1H), 2.26 (м, 1H), 2.08 (м, 1H), 1.86 (м, 1H).

МС m/z: 254(M+H) $^+$ .

Стадія 3: (+)-N $^1$ -(2-[[4-Фторбензил)аміно]карбоніл]-3-гідрокси-4-оксо-

6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-9-іл)N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-триметилетандіамід

Розчин (-)-3-гідрокси-2-(метоксикарбоніл)-N-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-9-амонію трифторацетату, п-фторбензиламін (2,2екв.) і триетиламін (1,3екв.) у метанолі перемішують і нагрівають до 65°C протягом 3год. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок розчиняють у безводному дихлорметані. Додають метилхлороацетат (5екв.) та триетиламін (5екв.), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 50хв. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розчиняють у 2М розчині диметиламіну у тетрагідрофурані. Суміш перемішують при 57°C протягом ночі. Після охолодження до кімнатної температури розчинник видаляють при зниженому тиску, і продукт виділяють препаративною ОФ-ВЕРХ, з використанням води (0,1% TFA) і ацетонітрилу (0,1% TFA) як елюентів (колонка: С18). Об'єднані фракції, що містять продукт, ліофілізують отримуючи зазначений у заголовку продукт у вигляді рихлого білого матеріалу (енантіомерний надлишок якого 94,4%).

Сполуку розчиняють у суміші етилацетат/гептан (суміш 3:2,5 (об./об.)) і залишають стояти при кімнатній температурі протягом чотирьох днів. Видаляють супернатант з осаду, що утворився, концентрують при зниженому тиску і залишок ліофілізують з суміші вода/ацетонітрил, отримуючи зазначений у заголовку енантіомірно чистий продукт, е.е. 100% (е.е. визначають з допомогою Chiral HPLC Chiralpak AS, рухома фаза суміш 0,2% TFA- н-гекс./ІРА), спектроскопічні характеристики якого ідентичні відповідним характеристикам сполуки, яка описана у прикладі 4, стадія 1.

$[\alpha]_D^{20} = +36,5 \pm 2,5^\circ$  (C=0,63 в етанолі).

Приклад 6

(+/-)-N-(2-[(4-фторбензил)аміно]карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід

Сполуку, що зазначена у заголовку, отримують згідно з синтетичною послідовністю, наведеною в Прикладі 4, з наступними змінами:

Стадія 1: 1-(Бензилокси)азепан-2-імін

Третбутил(бензилокси)-(5-ціанопентил)карбамат (синтезований згідно з методикою, що описана в Прикладі 1 - стадія 1а, виходячи з 6-бромгексаннітрилу) розчиняють у насиченому розчині HCl в EtOH, і суміш перемішують протягом 45 хвилин. Через розчин барботують азот для видалення надлишку HCl. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок, який розчинений у 1,4-діоксані, обробляють триетиламіном, доводячи рН до 10. Етанол видаляють і сполуку, що зазначена у заголовку, яка містить надлишок триетиламоніхлориду і етил-6-[(бензилокси)аміно]гексаноат використовують без додаткового очищення. Аналітичний зразок очищають препаративною ОФ-ВЕРХ, з використанням води (0,1% TFA) та ацетонітрилу (0,1% TFA) як елюентів (колонка: С18). Об'єднані фракції, які містять продукт, ліофілізують.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 9.39 (с, 1H), 8.81 (с, 1H), 7.61-7.52 (м, 2H), 7.48-7.38 (м, 3H), 5.03 (с, 2H), 4.02-3.93 (м, 2H), 2.70-2.59 (м, 2H), 1.69-1.54 (м, 6H).

МС m/z: 219 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: (+/-)-N-(2-[(4-фторбензил)аміно]карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід

До розчину сирого N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-10-(метиламіно)-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксаміду (синтезованого виходячи з 1-(бензилокси)азепан-2-іміну згідно з методикою, що використовується в аналогічних 6-членних серіях (Приклад 3 - Стадія 3)), що перемішується у дихлорметані, додають 3екв. триетиламіну, 2екв. калій(диметиламіно)(оксо)ацетату, 2,2екв. 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімідгідрохлориду і 2,2екв. 1-гідроксибензотриазолу. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розподіляють між етилацетатом і 1М водним HCl. Водну фазу екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні фази сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха у вакуумі. Зазначений у заголовку продукт виділяють препаративною ОФ-ВЕРХ, з використанням води (0,1% TFA) і ацетонітрилу (0,1% TFA) як елюентів (колонка: С18). Об'єднані фракції, що містять продукт, ліофілізують отримуючи сполуку, що зазначена у заголовку, у вигляді рихлого, білого матеріалу. Згідно з <sup>1</sup>H-ЯМР продукт являє собою суміш ротамерів.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 12.29 (уш.с, 0.1H), 11.95 (уш.с, 0.9H), 9.30 (уш.с, 0.9H), 8.45 (уш.т, 0.1H), 7.38 (дд, J=8.33, 5.5Гц, 1.8H), 7.33 (дд, J=8.33, 5.5Гц, 0.2H), 7.15 (т, J=9.0Гц, 2H), 5.45-5.25 (м, 0.9H), 4.94 (дд, J=14, 5.7Гц, 1.0H), 4.84-4.79 (м, 0.1H), 4.57-4.43 (м, 2H), 3.54 (дд, J=14, 11Гц, 0.9H), 3.28-3.18 (м, 0.1H), 3.05 (с, 0.3H), 2.92 (с, 2.7H), 2.90 (с, 5.4H), 2.81 (с, 0.3H), 2.76 (с, 0.3H), 2.19-1.78 (м, 5H), 1.41-1.27 (м, 1H).

МС m/z: 460 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 7

(-)-N-(2-[(4-фторбензил)аміно]карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід

Стадія 1: Диметил-(2E)-2-[(азепан-2-іліденаміно)окси]бут-2-ендіоат і диметил-(2Z)-2-[(азепан-2-іліденаміно)окси]бут-2-ендіоат

До суспензії азепан-2-оноксиму в ацетонітрилі додають по краплях шляхом перемішування 1,1екв. диметилацетиленидикарбоксилату. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляють при зниженому тиску, отримуючи суміш 8/1 диметил-(2E)-2-[(азепан-2-іліденаміно)окси]бут-2-ендіоату і диметил-(2Z)-2-[(азепан-2-іліденаміно)окси]бут-2-ендіоату у вигляді жовтого масла. Для кращої ідентифікації зазначених у заголовку сполук, невелику кількість сирого продукту очищають препаративною ОФ-ВЕРХ, з використанням води (0,1% TFA) і ацетонітрилу (0,1% TFA) як елюентів

(колонка: C<sub>18</sub>). Об'єднані фракції, що містять продукт, ліофілізують. Ізомер E:

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 7.08 (уш.с, 1H), 5.63 (с, 1H), 3.77 (с, 3H), 3.59 (с, 3H), 3.19-3.11 (м, 2H), 2.29-2.21 (м, 2H), 1.66-1.42 (м, 6H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 166.20, 162.81, 161.90, 161.61, 92.38, 52.42, 50.92, 42.28, 29.84, 29.32, 28.81, 25.40.

МС m/z: 271 (M+H)<sup>+</sup>.

Ізомер Z: <sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 6.66 (уш.с, 1H), 5.63 (с, 1H), 3.74 (с, 3H), 3.61 (с, 3H), 3.24-3.16 (м, 2H), 2.20-2.12 (м, 2H), 1.65-1.44 (м, 6H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (125МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 165.01, 163.01, 161.45, 154.11, 101.09, 52.32, 51.05, 42.24, 29.93, 29.31, 28.45, 25.14.

МС m/z: 271 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 2: Метил-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилат

Суміш диметил-(2E)-2-[(азепан-2-іліденаміно)окси]бут-2-ендіоату і диметил-(2Z)-2-[(азепан-2-іліденаміно)окси]бут-2-ендіоату у співвідношенні 8/1 розчиняють в о-ксилолі і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником. Через 16 год. розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок, який розчинений в етилацетаті, екстрагують насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub> у воді. РН водної фази доводять приблизно до 3 шляхом додання 6М водного HCl і розчин екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію і концентрують.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 10.12 (с, 1H), 4.29-4.16 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 2.95-2.78 (м, 2H), 1.79-1.41 (м, 6H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (100МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 165.79, 158.54, 153.41, 143.55, 126.61, 52.04, 43.02, 35.75, 28.76, 26.94, 24.58.

МС m/z: 239 (M-H)<sup>+</sup>.

Стадія 3: Метил-3-(бензоїлокси)-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилат

До розчину метил-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилату в періодично додають бензойний ангідрид (1,1екв.) і каталітичну кількість диметиламінопіридину. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 год. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок розподіляють між дихлорметаном і 1М водн. HCl. Водну фазу екстрагують дихлорметаном і об'єднані органічні фази промивають 1 М водним HCl і насиченим розчином солі. Органічну фазу сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують досуха у вакуумі. Сполуку, що зазначена у заголовку, отримують після флеш хроматографії (елюенти петролійний ефір/етилацетат, суміш 6:4) у вигляді коричневої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 8.07 (дд, J=8.6, 1.3Гц, 2H), 7.78 (т, J=7.5Гц, 1H), 7.62 (т, J=7.9Гц, 2H), 4.31-4.29 (м, 2H), 3.74 (с, 3H), 3.06-3.04 (м, 2H), 1.82-1.65 (м, 6H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (75МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 162.78, 162.65, 162.43, 157.01, 140.29, 135.23, 134.18, 129.63, 128.86, 127.59, 52.46, 43.13, 36.07, 28.47, 26.12, 23.68.

МС m/z: 343 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 4: Метил-3-(бензоїлокси)-10-бром-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилат

Суміш метил-3-(бензоїлокси)-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилату, N-бромсукциніміду (2екв.) і а,а'-азоізобутиронітрилу (0,45екв.) у чотирьоххлористому вуглеці перемішують шляхом нагрівання до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 14 годин.

Суміш охолоджують до кімнатної температури, суццинімід відділяють фільтруванням і розчинник видаляють при зниженому тиску. Метил-3-(бензоїлокси)-10-бром-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилат отримують після флеш хроматографії (елюенти петролійний ефір/етилацетат, суміш 8:2) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

<sup>1</sup>H-ЯМР (400МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 8.07, (дд, J=8.3, 0.9Гц, 2H), 7.79 (т, J=7.5Гц, 1H), (7.63(t=7.9Гц, 2H), 5.63 (дд, J=5.9,2.2Гц, 1H), 4.98 (дд, J=14.3), 6.1Гц, 1H), 3.97 (дд, J=14.3, 11.0Гц, 1H), 3.76 (с, 3H), 2.31-2.13 (м, 2H), 2.10-1.79 (м, 3H), 1.-1.61-1.48 (м, 1H).

<sup>13</sup>C-ЯМР (75МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 162.65, 162.14, 157.22, 157.10, 139.45, 136.59, 134.37, 129.72, 128.94, 127.36, 53.56, 52.67, 42.37, 31.52, 25.78, 24.40.

МСm/z: 423/421(M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 5: Метил-3-гідрокси-4-оксо-10-[[1(R)-1-фенілетил]аміно]-4,6,7,8,9,10-

гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилат

Метил-3-(бензоїлокси)-10-бром-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилат (1,0екв.) додають до розчину (1R)-1-фенілетиламіну (2,2екв.) та триетиламіну (1екв.), які розчинені у N,N-диметилформаміді. Суміш енергійно перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі і потім при 50°C протягом 30 хвилин. Розчинник видаляють при зниженому тиску, і сирий продукт (суміш діастереоізомерів 1:1), який зазначено у заголовку, придатний для застосування без додаткового очищення. Згідно з альтернативною методикою (стадія 5A), твердий метил-3-(бензоїлокси)-10-бром-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилат (1,0екв.) додають до розчину (1R)-1-фенілетиламіну (4,5екв.), який розчинений у суміші 7:3 метанол/вода при -30°C. Взаємодія здійснюють протягом ночі, потім температуру підіймають до кімнатної температури і розчинник концентрують, отримуючи білу тверду речовину, яку відділяють фільтруванням і відкидають. Сполуку, що зазначена у заголовку (у вигляді суміші діастереоізомерів 7:3) екстрагують дихлорметаном з маточного розчину з метою застосування на наступній стадії без додаткового очищення.

МС m/z: 358 (M+H)<sup>+</sup>.

Стадія 6: N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-10-[[[(1R)-1-фенілетил]аміно]-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксамід

p-Фторбензиламін (Зекв.) додають до метил-3-гідрокси-4-оксо-10-[[[(1R)-1-фенілетил]аміно]-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксилату (отриманий як описано на стадії 5 або стадії 5A), що розчинений в метанолі. Суміш перемішують при 70°C протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури для безпосереднього застосування на стадії 7. Згідно з альтернативною методикою (стадія 6A), розчинник видаляють і сирий продукт декілька разів кристалізують з ацетонітрилу, що призводить до отримання окремого діастереоізомеру сполуки, яка зазначена у заголовку, у вигляді 4-фторбензиламонієвої солі з d.e.>95%.

Стадія 7: (+)N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-10-[[метил-[(1R)-1-фенілетил]аміно]-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксамід

N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-10-[[[(1R)-1-фенілетил]аміно]-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-2-карбоксамід, отриманий на стадії 6, розчиняють в метанолі і pH доводять приблизно до 5 за допомогою оцтової кислоти, після чого додають 37% водний формальдегід (бекв.) та ціаноборгідрид натрію (6,25екв.). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок, який розчинений в мінімальній кількості метанолу, підкислюють до pH2-3 за допомогою трифтороцтової кислоти. Розчин наносять на картриджі з катіонообмінною смолою (Varian MEGA BOND ELUTE SCX), картриджі промивають метанолом і сирий продукт вимивають за допомогою 2 M аміаку в метанолі. Об'єднані елюенти концентрують досуха при зниженому тиску, отримуючи маслянистий залишок. Продукт, суміш діастереоізомерів, розділяють шляхом очищення препаративної ОФ-ВЕРХ (колонка: C18), елюенти: вода (0,1% TFA), ацетонітрил (0,1% TFA). Зазначений у заголовку діастереоізомер виходить першим піком, і після ліофілізації сполуку, що зазначена у заголовку, отримують у вигляді білої твердої речовини (TFA-сіль).

Згідно з альтернативною методикою (стадія 7A), продукт стадії 6A піддають взаємодії тим же способом, що і продукт зі стадії 6 при отриманні окремого діастереоізомеру без очищення методом ВЕРХ.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>-TFA, 300K) δ: 9.42 (т, J=6.2Гц, 1H), 9.20 (уш.с, 1H), 7.60 (уш.д, J=7.3Гц, 2H), 7.51-7.29 (м, 5H), 7.21 (т, J=8.9Гц, 2H), 4.98-4.75 (м, 3H), 4.69 (дд, J=15.5, 6.9Гц, 1H), 4.47 (дд, J=15.5, 5.5Гц, 1H), 3.66 (т, J=12.8Гц, 1H), 2.94-2.81 (м, 3H), 1.97-1.81 (уш.м, 2H), 1.79-1.33 (м, 7H).

МС m/z: 465 (M+H)<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+62±2 (C=0.1 у хлороформі).

Стадія 8: (-)2-[[[(4-Фторбензил)аміно]карбоніл]-3-гідрокси-N-метил-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-амоніотрифторацетат

Розчин TFA-солі продукту зі стадії 7 (або.7A) у метанолі, що містить паладій на активованому вугіллі (10%, мас./мас), перемішують у середовищі водню при атмосферному тиску протягом 4 год. Каталізатор відділяють фільтруванням і розчин концентрують досуха при зниженому тиску, отримуючи сполуку, що зазначена у заголовку.

<sup>1</sup>H-ЯМР (300МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>-TFA, 300K) δ: 9.88 (уш.с, 1H), 9.56 (уш.с, 1H), 9.14 (уш.с, 1H), 7.41 (дд, J=8.6, 5.7Гц, 2H), 7.17 (т, J=8.8Гц, 2H), 4.92 (дд, J=14.6, 4.6Гц, 1H), 4.72 (уш.м, 1H), 4.58-4.44 (м, 2H), 3.51 (дд, J=13.9, 11.7Гц, 1H), 2.66 (т, J=4.9Гц, 3H), 2.29 (д, J=13.3Гц, 1H), 2.02-1.57 (м, 4H), 1.45-1.27 (м, 1H).

МС m/z: 361 (M+H)<sup>+</sup>.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-4±2 (C=0.4 у метанолі).

Стадія 9: (-)-N-(2-[[[(4-Фторбензил)аміно]карбоніл]-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)N,N',N'-триметилетандіамід

Метилхлоркоацетат (2-бекв.) і N-етилдіізопропіламін (4екв.) додають до розчину амоніотрифторацетатної сполуки зі стадії 8 у хлороформі. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок, що розчинений у 2M розчині диметиламіну в метанолі, перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і залишок, що розчинений в дихлорметані, промивають 1M HCl у воді. Органічну фазу сушать над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і розчинник видаляють при зниженому тиску. Продукт, що зазначений у заголовку, виділяють препаративною ОФ-ВЕРХ, з використанням води (0,1% TFA) і ацетонітрилу (0,1% TFA) як елюентів (колонка: C18). Об'єднані фракції, що містять продукт, ліофілізують отримуючи продукт, що зазначений у заголовку, з енантіомірним лишком 99,5% (е.е. визначають за допомогою Chiral HPLC Chiralpak AD, рухома фаза суміш 0,2% TFA- н-гекс/0,2% TFA- етанол з 3% метанолу). Аморфну калієву сіль сполуки, що зазначена у заголовку, отримують обробкою сполуки, яка розчинена у ацетонітрилі, водним КОН і подальшою ліофільною сушіння.

Спектр <sup>1</sup>H-ЯМР ідентичний відповідному спектру сполуки, що описана у прикладі 6.

<sup>13</sup>C-ЯМР (100МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>, 300K) δ: 168.01, 165.80, 165.03, 161.30 (д, J<sub>C-F</sub>=243Гц), 157.68, 149.67, 145.94, 134.59, 129.56 (д, J<sub>C-F</sub>=8.5Гц), 124.72, 115.10 (д, J<sub>C-F</sub>=21Гц), 55.88, 42.42, 41.56, 36.24, 32.79, 32.34, 28.83, 27.10, 26.15.

МС m/z: 460 (M+H)<sup>+</sup>.

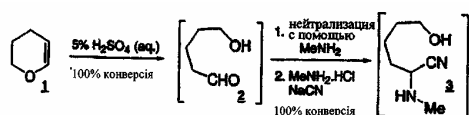
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-72±2 (C=0.1 у хлороформі).

Приклад 8

Рацемічний N-(2-[[[(4-фторбензил)аміно]карбоніл]-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметилетандіамід

Стадія 1: Отримання ω-гідрокси-N-метиламоніотрилу 3





Матеріали	М. маса	Еквів.	Моль	Мас. (г)	Об. (мл)	Щільність
DHP	84,12	1	0,2500	21,10	22,93	0,92
5% H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	98,08	0,122	0,0305		60 мл	
40% MeNH <sub>2</sub>	31,06	0,244	0,0610	4,74	5,3	0,902
MeNH <sub>2</sub> ·HCl	67,51	5	1,250	84,4		
NaCN	49,01	1	0,2500	12,25		
IPAC					900	

До 5% водного розчину H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> додають 3,4-дигідро-2H-піран (DHP; 21,1г), при 20-35°C. Отриманий розчин витримують при 20-35°C протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до 0-5°C і нейтралізують до pH=6-7 за допомогою 40% водного метиламіну. До реакційної суміші додають, у зазначеному порядку, метиламінгідрохлорид і ціанід натрію. Розчин, що утворився, витримують при кімнатній температурі протягом 36 год. Реакційну суміш екстрагують IPAC (6×150мл). Об'єднані органічні шари концентрують до загального об'єму порядку 150мл (вихід в експерименті орієнтовно 91%) і використовують на наступній стадії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 3.81 (м, 1H), 3.45 (м, 2H), 2.47 (с, 3H), 1.90-1.40 (м, 6H).

Стадія 2: Отримання ω-гідрокси-N-метил-N-Вос-амінонітрилу 4

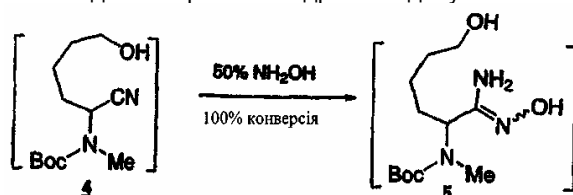


Матеріали	М. маса	Еквів.	Моль	Мас. (г)	Об. (мл)
Амінонітрил 3	142,20	1	0,2106	29,95	
(Boc) <sub>2</sub> O	218,25	1,05	0,2211	48,3	
5% NH <sub>2</sub> OH/					35
10% NH <sub>4</sub> Cl					
IPAC					80

До розчину ω-гідрокси-N-метиламінонітрилу 3 (0,2106моль) в IPAC (зі стадії 1) додають (Boc)<sub>2</sub>O (48,3г) при кімнатній температурі. Отриманий розчин витримують при 30-35°C протягом 2 год. (100% конверсія згідно з <sup>1</sup>H-ЯМР). Реакційну суміш охолоджують до 0-5°C і додають суміш 5% NH<sub>2</sub>OH/10% NH<sub>4</sub>Cl (35мл). Суміш, що утворилася, витримують при 10-20°C протягом 3 год. Після розділення фаз водний шар екстрагують IPAC (80мл), об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (50мл) та потім концентрують і розчинник замінюють на IPA (загальний об'єм 230мл), який використовують на наступній стадії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 5.18 (м, 1H), 3.64 (кв, J=5.7Гц, 2H), 2.88 (с, 3H), 1.88-1.75 (м, 3H), 1.65-1.61 (м, 2H), 1.49-1.46 (м, 1H), 1.18 (с, 9H).

Стадія 3: Отримання гідроксіамідину 5

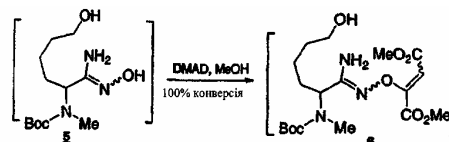


До розчину N-Вос-амінонітрилу 4 (0,2106моль) в IPA (загальний об'єм 230мл) додають 50% гідроксиамін (16,2мл) при температурі навколишнього середовища. Отриманий розчин витримують при 60°C протягом 3 год. Реакційну суміш потім концентрують і розчинник замінюють, отримуючи метанольний розчин (загальний об'єм 230мл), який використовують на наступній стадії.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 7.53 (уш.с, 1H), 4.84 (уш.с, 2H), 4.84 (т, J=7.1Гц, 1H), 3.71-3.62 (м, 2H), 2.72 (с, 3H), 2.00 (уш.с, 1H), 1.92-1.82 (м, 1H), 1.76 (1.55(м, 3H), 1.49 (с, 9H), 1.42-1.23 (м, 2H).

Умови ВЕРХ: колонка: Zorbax, Rx C8 250×4,6мм; температура: 30°C; детектування при 210нм; рухома фаза: суміш 0,1% води. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (А)/MeCN (В); градієнт: від 90:10 суміші (А)/(В) до 10:90 за 15хв., 10:90 підтримують протягом 5хв., від 10:90 до 90:10 суміші (А)/(В) за 10 секунд; швидкість потоку: 1мл/хв. Час втримання: амідоксим - 6,152 хвилини і 6,256 хвилини (два ізомери).

Стадія 4: Отримання О-алкенамідоксиму 6



Матеріали	М. маса	Еквів.	Моль	Мас. (г)	Об. (мл)	Щільність
Гідроксиамідін 5	275,35	1	0,2106	57,93		
DMAD	142,11	1,05	0,2211	31,42	27,10	1,16
MeOH						
Кумол					500	

До розчину гідроксіамідину 5 (близько 0,2106моль) у метанолі (загальний об'єм 230мл) додають диметилацетилендикарбоксилат (27,10мл) при кімнатній температурі. Отриманий розчин витримують при кімнатній температурі протягом 16 год. Реакційну суміш концентрують і розчинник замінюють на кумол при 40-60°C (загальний об'єм 430мл). Розчин використовують на наступній стадії.

Матеріали	М. маса	Еквів.	Моль	Мас. (г)	Об. (мл)	Щільність
N-Вос-амінонітрил 4	242,31	1	0,2106	51,03		
50% NH <sub>2</sub> OH	33,03	1,25	0,2633	17,40	16,20	1,078
IPA					180	
MeOH					600	

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 5.82 (с, 0.28H), 5.73 (с, 0.72H), 5.44 (уш.с, 1.77H), 5.25 (уш.с, 0.56H), 4.61 (м, 1H), 3.89 (с, 0.84H), 3.84 (с, 2.16H), 3.72 (с, 2.16H), 3.68 (с, 0.84H), 3.65-3.58 (м, 2H), 2.73 (с, 0.84H), 2.71 (с, 2.16H), 1.90-1.52 (м, 4H), 1.47 (с, 9H), 1.43-1.30 (м, 2H).

Умови ВЕРХ: колонка: Zorbax, Rx C8 250×4,6мм; температура: 30°C; детектування при 210нм; рухома фаза: суміш 0,1% води. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (А)/MeCN (В); градієнт: від 90:10 суміші (А)/(В) до 10:90 за 15хв., 10:90 підтримують протягом 5хв., від 10:90 до 90:10 суміші (А)/(В) за 10 секунд; швидкість потоку: 1мл/хв. Час втримання: амідоксим 6-12,051, 12,315 хвилин, співвідношення близько 3,6:1.

Стадія 5: Отримання піримідину 7

Матеріали	М. маса	Еквів.	Моль	Мас. (г)	Об. (мл)	Щільн.
J-Алкен-амідоксим 6	417,45	1	0,2106	87,91		
Кумол					430 (сум.)	
5% NaHCO <sub>3</sub>	84,1	1,44	0,3032		510	
EtOAc					750	
Нас. р-н солі ТГФ					150	

Розчин О-алкенамідоксиму 6 (близько 0,2106моль) у кумолі (загальний об'єм 430мл) нагрівають до 120°C (внутрішня температура) протягом 12год. Реакційну суміш потім охолоджують приблизно до 60°C, концентрують до загального об'єму 250мл, потім розбавляють EtOAc (250мл) і охолоджують до 25-35°C. Потім повільно додають 5% бікарбонат натрію (330мл, біля 1еквів.), і отриманий розчин витримують при 25-35°C протягом 0,5год. Після розділення фаз органічний шар знову екстрагують 5% бікарбонатом натрію (180мл). Об'єднані водні екстракти підкислюють за допомогою 5н HCl до pH=2-3 і екстрагують за допомогою EtOAc (3×250мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (150мл). Органічний розчин концентрують і розчинник замінюють на ТГФ (орієнтовно 30-40% загальний вихід, KF орієнтовно 100-150ч/млн).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 10.66 (уш.с, 2H), 4.77 (м, 1H), 4.01 (с, 3H), 3.72-3.67 (м, 2H), 2.77 (с, 3H), 2.20-1.55 (м, 5H), 1.48 (с, 9H), 1.43-1.35 (м, 1H).

Умови ВЕРХ: колонка: Zorbax, Rx C8 250×4,6мм; температура: 30°C; детектування при 210нм; рухома фаза: суміш 0,1% водн. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (A)/MeCN (B); градієнт: від 90:10 суміші (A)/(B) до 10:90 за 15хв., 10:90 підтримують протягом 5хв., від 10:90 до 90:10 суміші (A)/(B) за 10 секунд; швидкість потоку: 1мл/хв. Час утримування: піримідин 7 - 9,905 хвилин.

Стадія 6: Отримання бісметилпіримідину 8

Матеріали	М. маса	Еквів.	Моль	Мас. (г)	Об. (мл)	Щільн.
Піримідин 7	385,41	1	0,09029	43,5 (80%)		
TEA	101,19	3	0,2709	27,4	37,8	0,726
MsCl	114,55	3	0,2709	31,0	21,0	1,480
ТГФ					575	
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	138,21	1	0,09029	12,5		
MeOH					200	
EtOAc					400	

До розчину піримідину 7 (43,5г, близько 80% чистоти, 0,09029моль) у ТГФ (275мл) повільно додають TEA (37,8мл) і MsCl (21,0мл), одночасно, при 0-5°C за 1год. Отриманий розчин витримують при тій же температурі протягом 4год. Тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають

ТГФ (3×100мл). Об'єднані фільтрати концентрують і розчинник замінюють на метанол (загальний об'єм 200мл). До розчину тримезилпіримідину в метанолі додають карбонат калію (12,5г, 0,09029моль) при 10-20°C. Отриманий розчин витримують при тій же температурі протягом 6-10 год. (моніторинг методом ВЕРХ). Реакційну суміш нейтралізують до pH=6-7 за допомогою 5н HCl і концентрують до загального об'єму орієнтовно 100 мл. Додають 16% розчин солі (100мл) і отриманий розчин екстрагують EtOAc (3×100мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (50мл), концентрують і розчинник замінюють на ДМФА. Побічний продукт (MeSO<sub>3</sub>Me), що утворюється в кількості 1еквів. в ході селективного гідролізу тримезилпіримідину, видаляють азеотропною перегонкою з ДМФА при 60-65°C (моніторинг методом <sup>1</sup>H-ЯМР до <10моль%). Концентрація бісметилпіримідину 8 у ДМФА дорівнює 0,3М (загальний об'єм 300мл).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 11.00 (уш.с, 1H), 4.78 (д, J=7.8Гц, 1H), 4.24-4.15 (м, 2H), 3.95 (с, 3H), 3.50 (с, 3H), 2.99 (с, 3H), 2.81 (с, 3H), 2.12-2.11 (м, 1H), 1.90-1.76 (м, 2H), 1.46 (с, 9H), 1.43-1.35 (м, 2H).

Умови ВЕРХ: колонка: Zorbax, Rx C8 250×4,6мм; температура: 30°C; детектування при 210нм; рухома фаза: суміш 0,1% водн. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (A)/MeCN (B); градієнт: від 90:10 суміші (A)/(B) до 10:90 за 1-5хв., 10:90 підтримують протягом 5хв., від 10:90 до 90:10 суміші (A)/(B) за 10 секунд; швидкість потоку: 1мл/хв. Час утримування: тримезилпіримідин - 14,140 хвилин; бісметилпіримідин - 12,760 хвилин.

Стадія 7: Отримання піримідинмезилату 3 семичленним циклом 9

Матеріали	М. маса	Еквів.	Моль	Мас. (г)	Об. (мл)
Бісметил-піримідин 8	541,59	1	0,09029	48,90	
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	325,82	1,2	0,1083	35,30	
ДМФА					

До розчину бісметилпіримідину 8 (0,09029моль) у ДМФА (загальний об'єм 300мл) додають карбонат цезію (35,30г) при кімнатній температурі. Отриману суспензію витримують при 55°C протягом 2-3год. (76% конверсія згідно з ВЕРХ). Після нейтралізації до pH=7, отриману суміш розбавляють 250мл води, екстрагують IPAc (2×250мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (2×200мл). Органічний шар концентрують, отримуючи сирий продукт. Половину сирого продукту очищують, пропускаючи через коротку колонку (силікагель, суміш гексан:EtOAc 2:1), що призводить до отримання необхідного продукту 9 (6,00г, 98A% чистота) і 9a (2,3г, 40A% чистота). Загальний вихід циклічного продукту з розрахунку на ДНР складає, з урахуванням поправок, близько 13%.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) Для сполуки 9: δ: 5.34 (м, 1H), 5.22 (м, 1H), 3.93 (с, 3H), 3.51 (с, 3H), 2.97 (с, 3H), 2.20-2.05 (м, 3H), 1.90-1.65 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.24 (м, 1H). Для сполуки 9a: 11.86 (уш.с, 1H), 7.90-7.55 (уш.с, 1H), 7.31 (дд, J=8.5, 5.4Гц, 2H), 7.06 (т, J=8.5Гц, 2H), 5.40-4.90 (м, 2H), 4.53-4.40 (м, 2H), 3.45-3.23 (м, 1H), 2.23-2.05 (м, 3H), 1.86-1.76 (м, 1H); 1.74-1.64 (м, 1H), 1.47-1.37 (м, 1H), 1.30 (с, 9H). Умови ВЕРХ: колонка: Zorbax, Rx C8 250×4,6мм; температура: 30°C; детектування при 210нм; рухома фаза: суміш 0,1% водн. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (A)/MeCN (B); градієнт: від 90:10 суміші (A)/(B) до 10:90 за 15хв., 10:90 підтримують протягом 5хв., від 10:90 до 90:10 суміші (A)/(B) за 10 секунд; швидкість потоку: 1мл/хв. Час утримування: піримідинмезилат з семичленним циклом 9 - 13,969 хвилин; піримідин з семичленним циклом 9a - 13,141 хвилин.

Також застосовується альтернативна методика з використанням LiH: до розчину бісметилпіримідину 8 (65мг) в діоксані (1мл) додають LiH у порошок при кімнатній температурі. Отриману суміш витримують при 65°C протягом 4год. Потім реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають 1н HCl, щоб погасити надлишок LiH. Розчин екстрагують EtOAc (2×5мл). Об'єднаний органічний шар промивають насиченим розчином солі і потім концентрують. Залишок очищують флеш хроматографією (сілікагель, суміш гексан: EtOAc=2:1), отримуючи піримідинмезилат з семичленним циклом 9 (45,6мг, 85%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 5.34 (м, 1H), 5.22 (м, 1H), 3.93 (с, 3H), 3.51 (с, 3H), 3.47 (м, 1H), 2.97 (с, 3H), 2.20-2.05 (м, 3H), 1.90-1.65 (м, 2H), 1.44 (с, 9H), 1.24 (м, 1H).

Стадія 8: Отримання піримідинаміду з семичленним циклом 10

EtOH, кип'ятіння із зворотним холодильником  
ізолюваний вихід 86%

Матеріали	М. маса	Екв.	Моль	Мас. (г)	Об. (мл)	Щільн.
Піримідин с семичл. цикл. 9	445,49	1	0,01347	6,000		
4-фторбензиламін EtOH	125,15	3	0,04041	5,060	5,22 80	1,09

До розчину піримідинмезилату з семичленним циклом 9 (6г) у EtOH (80мл) додають 4-фторбензиламін (5,060г). Отриманий розчин кип'ятять із зворотним холодильником протягом 8год. (100% конверсія згідно з ВЕРХ). Реакційну суміш концентрують до загального об'єму приблизно 20мл і додають 80мл EtOAc. До отриманого розчину додають 20% розчин солі (15мл), 4н HCl (15мл) і воду (10мл). Після розділення фаз водний шар знову екстрагують EtOAc (25мл). Об'єднані органічні шари промивають сумішшю 4н HCl:20% розчин солі (1:1, 3×15мл), насиченим розчином солі (15мл). Органічний розчин концентрують до загального об'єму порядку 30мл. До розчину протягом 1год. повільно додають гексан (70мл). Отриману суспензію витримують при 0-5°C протягом 1год.

Кристалічну тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають сумішшю гексан:EtOAc (4:1, 50мл), сушать у вакуумі шляхом продування азотом і отримують піримідинамід з семичленним циклом 10 (5,30г, 86%, ВЕРХ>97A%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 11.85 (уш.с, 1H), 7.84 (уш.с, 0.5 H), 7.68 (уш.с, 0.5 H), 7.31 (м, 2H), 7.04 (м, 2H), 5.40-4.90 (м, 2H), 4.53 (м, 2H), 3.38 (м, 1H), 2.87 (с, 3H), 2.20-2.15 (м, 3H), 1.90-1.40 (м, 3H), 1.37 (с, 9H).

Умови ВЕРХ: колонка: Zorbax, Rx C8 250×4,6мм; температура: 30°C; детектування при 210нм; рухома фаза: суміш 0,1% водн. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (A)/MeCN (B); градієнт: від 90:10 суміші (A)/(B) до 10:90 за 15хв., 10:90 підтримують протягом 5хв., від 10:90 до 90:10 суміші (A)/(B) за 10 секунд; швидкість потоку: 1мл/хв. Час утримування: піримідин з семичленним циклом 10-15,467 хвилин.

Стадія 9: Отримання гідрохлориду піримідинаміду з семичленним 11

HCl

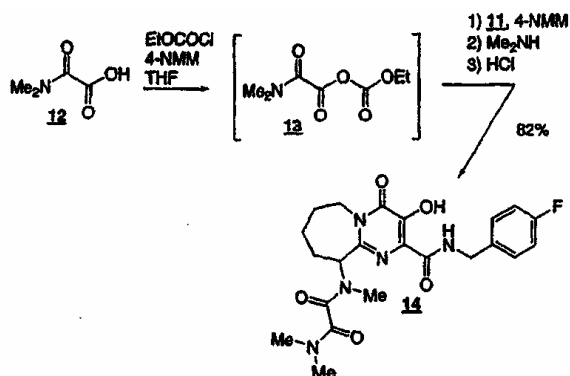
Матеріали	М. маса	Екв.	Моль	г	мл	Щільн.
Піримідинамід з семичл. цикл. 10	460,50	1	0,001846	0,8500		
HCl (газ) EtOAc	36,46	8	0,01478	0,5389		3,5

Через розчин етилацетату (3,5мл) барботують газоподібний HCl (0,5389г), при температурі від -30 до -20°C. В HCl-EtOAc-розчин вносять при температурі від -30 до -20°C піримідинамід з N-Вос-семичленним циклом 10 (кристалічна тверда речовина). Отриманий розчин повільно нагрівають до кімнатної температури за 2,5год. і витримують при кімнатній температурі протягом 0,5год. (100% конверсія згідно з ВЕРХ). Реакційну суміш розбавляють EtOAc (7мл). Отриману суспензію витримують при 0-5°C протягом 1год. Кристалічну тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають EtOAc, гексаном, сушать у вакуумі шляхом продування азотом і отримують необхідний продукт 11 (98% ізолюваний вихід, >97A% чистота).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 12.35 (с, 1H), 9.96 (т, J=6.3Гц, 1H), 9.51 (уш.с, 1H), 9.19 (уш.с, 1H), 7.42 (дд, J=8.5, 5.6Гц, 2H), 7.19 (т, J=8.5Гц, 2H), 4.92 (дд, J=14.5, 5.1Гц, 1H), 4.71 (м, 1H), 4.57-4.45 (м, 2H), 3.52 (т, J=14.5 Гц), 2.65 (т, J=5.0Гц, 3H), 2.30 (уш.д, J=12.6Гц, 1H), 1.99-1.92 (м, 1H), 1.90-1.75 (м, 2H), 1.68-1.60 (м, 1H), 1.41-1.33 (м, 1H).

Умови ВЕРХ: колонка: Zorbax, Rx C8 250×4,6мм; температура: 30°C; детектування при 210нм; рухома фаза: суміш 0,1% водн. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (A)/MeCN (B); градієнт: від 90:10 суміші (A)/(B) до 10:90 за 15хв., 10:90 підтримують протягом 5хв., від 10:90 до 90:10 суміші (A)/(B) за 10 секунд; швидкість потоку: 1 мл/хв. Час утримування: гідрохлорид піримідинаміду з семичленним циклом - 8,118 хвилин.

Стадія 10: Отримання рацемічного N-(2-((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N'-триметил-етандіаміду 14



Матеріали	М. маса	Екв.	ммоль	Мас. (г)	Об. (мл)	Щільн.
Кислота 12 (96% чистота)	117,10	5	1,000	0,122		
Етилхлорформіат	125,15	4,8	0,960	0,104	0,092	1,135
4-NMM	101,15	4,8	0,960	0,0971	0,106	0,9200
ТГФ					3	
гідрохлорид піримідину 11	396,84	1	0,200	0,0794		
40% диметиламін	45,07	6,25	1,250	0,141	0,158	0,8900
2N HCl						

До розчину кислоти 12 (122мг) у ТГФ (3мл) додають етилхлорформіат (92мкл) при 0-5°C. Потім до реакційної суміші повільно додають при 0-5°C 4-NMM (106мкл). Реакційну суміш витримують при тій же температурі протягом 2год. До розчину змішаного ангідриду додають у вигляді твердої речовини при 0-5°C гідрохлорид піримідину 11 (79,4мг) і витримують при тій же температурі протягом 5год. і потім при 5-10°C протягом ще 2год. (100% конверсія згідно з ВЕРХ).

До реакційної суміші додають водний диметиламін (40%, 158мкл), і суміш витримують при 10-15°C протягом 1 год., після закінчення якого здійснюють моніторинг реакції методом ВЕРХ для підтвердження повноти перетворення. Реакційну суміш підкислюють 2N HCl до pH=3-4 при 5-15°C. Додають, у зазначеному порядку, EtOAc (6мл) і насичений розчин солі (2мл). Після розділення фаз органічний шар промивають 1N HCl (2мл), насиченим розчином солі (2x2мл). Органічний шар концентрують до сумарного об'єму 1мл. Повільно, за 0,5год., додають гексан (5мл). Отриману суспензію витримують при 0-5°C протягом 1год. Кристалічну тверду речовину відділяють фільтруванням, промивають сумішшю гексан/EtOAc (5:1), MTBE, сушать у вакуумі шляхом продукту азотом і отримують зазначену у заголовку сполуку 14 (15,6мг, 82%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400МГц) δ: 12.13 (с, 1H), 9.41 (уш.с, 1H), 7.38 (дд, J=8.5, 5.4Гц, 2H), 7.00 (т, J=8.5Гц, 2H), 5.40 (уш.с, 1H), 5.29 (дд, J=14.5, 6.0Гц, 1H), 4.60 (дд, J=14.5, 6.6Гц, 1H), 4.52 (дд, J=14.5, 6.3Гц, 1H), 3.35 (дд, J=14.5, 11.6Гц, 1H), 3.04 (с, 3H), 3.01 (с, 3H), 2.98 (с, 3H), 2.23-2.12 (м, 3H), 1.95-1.81 (м, 2H), 1.58-1.49 (м, 1H).

Умови ВЕРХ: колонка: Zorbax, Rx C8 250x4,6мм; температура: 30°C; детектування при 210нм; рухома фаза: суміш 0,1% водн. H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>

(А)/MeCN (В); градієнт: від 90:10 суміші (А)/(В) до 10:90 за 15хв., 10:90 підтримують протягом 5хв., від 10:90 до 90:10 суміші (А)/(В) за 10 секунд; швидкість потоку: 1мл/хв. Час утримування: зазначена у заголовку сполука 14 - 12,191 хвилин.

У таблиці 1, що наведена нижче, наведений список отриманих сполук згідно з даним винаходом. У таблиці представлені структура і назва кожної сполуки, маса молекулярного іону плюс 1 (M<sup>+</sup>), що встановлені за допомогою FIA-MS, і синтетична схема, яка використовується для отримання кожної сполуки.

Структура	Назва	M <sup>+</sup>	Схема
	N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	318	А (Пр.1)
	N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-морфолін-4-іл-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	403	У (Пр. 2)
	9-(((диметиламіно)сульфоніл)(метил)аміно)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	454	С (Пр.3)
	(+/-)-N¹-(2-(((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-іл)-N¹, N², N²-триметилетандіамід	446	С (Пр. 4)
	(+)-N¹-(2-(((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-іл)-N¹, N², N²-триметилетандіамід	446	Д (Пр. 5)
	(-)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-метил((метилсульфоніл)ацетіл)аміно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	467	Д
	N-(2-(((4-фтор-3-метилбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-іл)-N,N,N'-триметилетандіамід	460	С
	N-(2-(((3-хлор-4-метилбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-іл)-N,N,N'-триметилетандіамід	476	С
	N-(2-(((3-хлорбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-9-іл)-N,N,N'-триметилетандіамід	462	С
	N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-(6-метил-1,1-діоксидо-1,2,6-тіадіазинан-2-іл)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піридо[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	466	В

	(-)-N-(2-((4-фтор-3-метилбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-9-іл)-N,N',N''-триметилетандіамід	460	D
	(+)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-(6-метил-1,1-діоксидо-1,2,6-гіадіазинан-2-іл)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	466	D
	N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-(метил(піролідин-1-ілсульфоніл)аміно)-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	480	C
	9-((азетидин-1-ілсульфоніл)(метил)аміно)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	466	C
	(-)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-[метил(морфолін-4-ілсульфоніл)аміно]-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	496	D
	(+)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-[метил(морфолін-4-ілсульфоніл)аміно]-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	496	D

	(+)-9-((азетидин-1-ілсульфоніл)(метил)аміно)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	466	D
	(-)-9-(((диметиламіно)сульфоніл)ацетил)(метил)аміно)-N-(4-фтор-3-метилбензил)-3-гідрокси-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	510	D
	(-)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]аміно}-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	509	D
	(+)-N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]аміно}-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	509	D
	N-(4-фторбензил)-3-гідрокси-9-{метил[(4-метилпіперазин-1-іл)сульфоніл]аміно}-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-2-карбоксамід	509	D
	N-(2-(((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-5,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N''-триметилетандіамід	460	C (Пр. 6)

	(-)-N-(2-(((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N''-триметилетандіамід	460	D (Пр. 7)
	(+)-N-(2-(((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N''-триметилетандіамід	460	D
	N-(2-(((4-фтор-3-метилбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N''-триметилетандіамід	474	C
	(+)-N-(2-(((4-фтор-3-метилбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N''-триметилетандіамід	474	D
	(-)-N-(2-(((4-фтор-3-метилбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-4-оксо-4,6,7,8,9,10-гексагідропіримідо[1,2-а]азепін-10-іл)-N,N',N''-триметилетандіамід	474	D
	N-(2-(((4-фторбензил)аміно)карбоніл)-3-гідрокси-8,8-диметил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагідро-4Н-піrido[1,2-а]піримідин-9-іл)-N,N',N''-триметилетандіамід	474	C

Хоча наведений вище опис викладає основні принципи даного винаходу і супроводжується прикладами, які представленими з метою ілюстрації, практичне здійснення винаходу охоплює всі можливі зміни, доповнення і/або модифікації, що охоплюються рамками обсягу прикладеної формули винаходу.