



УКРАЇНА

(19) UA (11) 46821 (13) C2

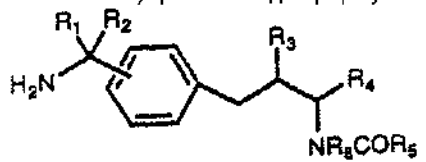
(51) 6 A61K31/24, 31/195, 31/165,
C07C251/02, 205/06, 229/28, 233/64МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ N-[(АМІНОІМІНОМЕТИЛ АБО АМІНОМЕТИЛ)ФЕНІЛ]ПРОПІЛАМІДИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, СПОСОБИ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ

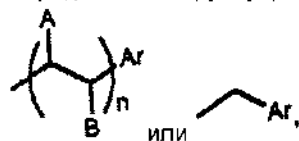
1

2

- (21) 98074143
(22) 23 12 1996
(24) 17 06 2002
(86) PCT/US96/20770, 23 12 1996
(31) 60/009 485
(32) 02 01 1996
(33) US
(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р
(72) Гертін Кевін Р., СА, Кляйн Скотт І., US, Спада Альфред П., US
(73) АБЕНТІС ФАРМАСЬЮТІКАЛЗ ПРОДАКТС ІНК., US
(56) US 5424334, 13 06 1995
(57) 1 Замещенные N-[(аминоиминометил или аминометил)пропиламиды формулы

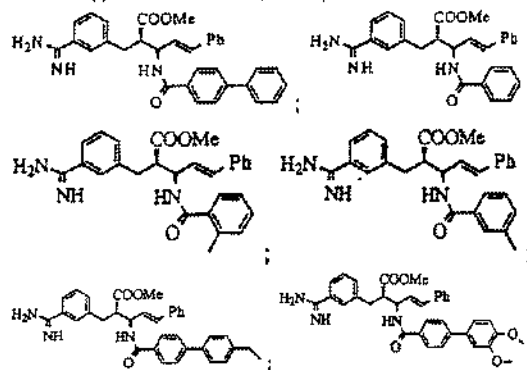


где R₁ и R₂ представляют водород или, взятые вместе, представляют =NR₉,
R₃ представляет -CO₂R₆, -C(O)R₆, -CONR₆R₆, -CH₂OR₇ или -CH₂SR₇,
R₄ представляет группу формулы



или R₄ представляет водород, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил,
R₅ представляет алкил, алкенил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил,
R₆ представляет водород или низший алкил,
R₇ представляет водород, низший алкил, низший ацил, ароил или гетероарил,
R₈ представляет водород или низший алкил,
R₉ представляет R₁₀O₂C-, R₁₀O-, HO-, циано, R₁₀CO-, HCO-, низший алкил, нитро, или у¹у²N-, где R₁₀ представляет необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный арил или необязательно гетероарил, и где у¹ и у² независимо представляют водород или алкил,

- А и В представляют водород или, взятые вместе, представляют связь,
Ar представляет необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, и n = 0, 1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, N-оксид, гидрат или сольват
2 Соединение по п 1, где R₁ и R₂, взятые вместе, представляют =NH
3 Соединение по п 2, где R₁ и R₂, взятые вместе, представляют =NH и образуют аминоиминометил на фенильном фрагменте, который находится в мета-положении по отношению к положению присоединения фенильного фрагмента к пропильному фрагменту
4 Соединение по п 1, где R₃ представляет -CO₂R₆, -CH₂OR₇ или CH₂SR₇
5 Соединение по п 4, где R₃ представляет -CO₂R₆ и R₆ представляет низший алкил
6 Соединение по п 4, где R₃ представляет -CH₂OR₇ или -CH₂SR₇, а R₇ представляет водород или низший алкил
7 Соединение по п 1, где n = 1
8 Соединение по п 1, где Ar представляет необязательно замещенный арил
9 Соединение по п 1, где Ar представляет фенил
10 Соединение по п 1, где R₅ представляет необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бифенил, необязательно замещенный нафтил или необязательно замещенный гетеробифенил
11 Соединение по п 1, которое является

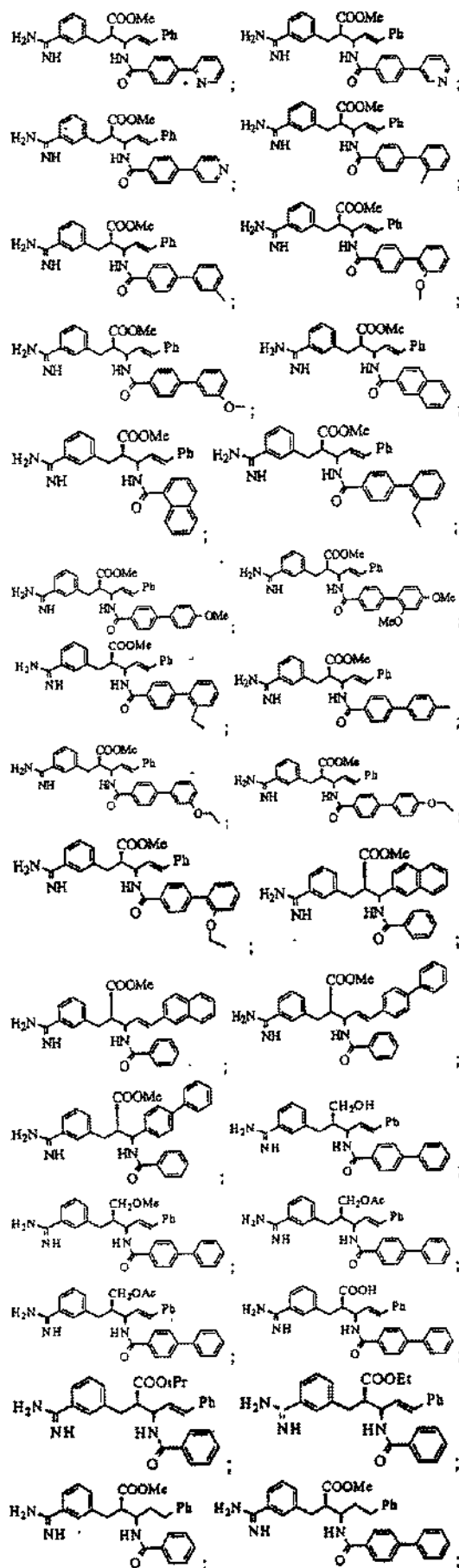


(13) C2

(11) 46821

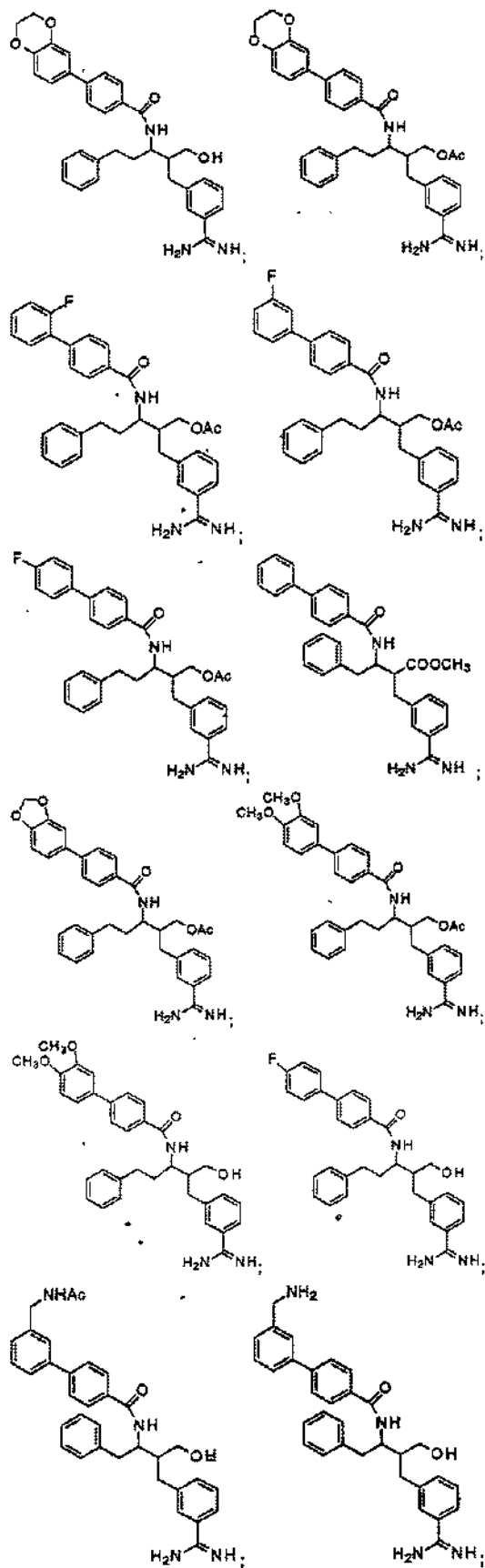
(19) UA

3

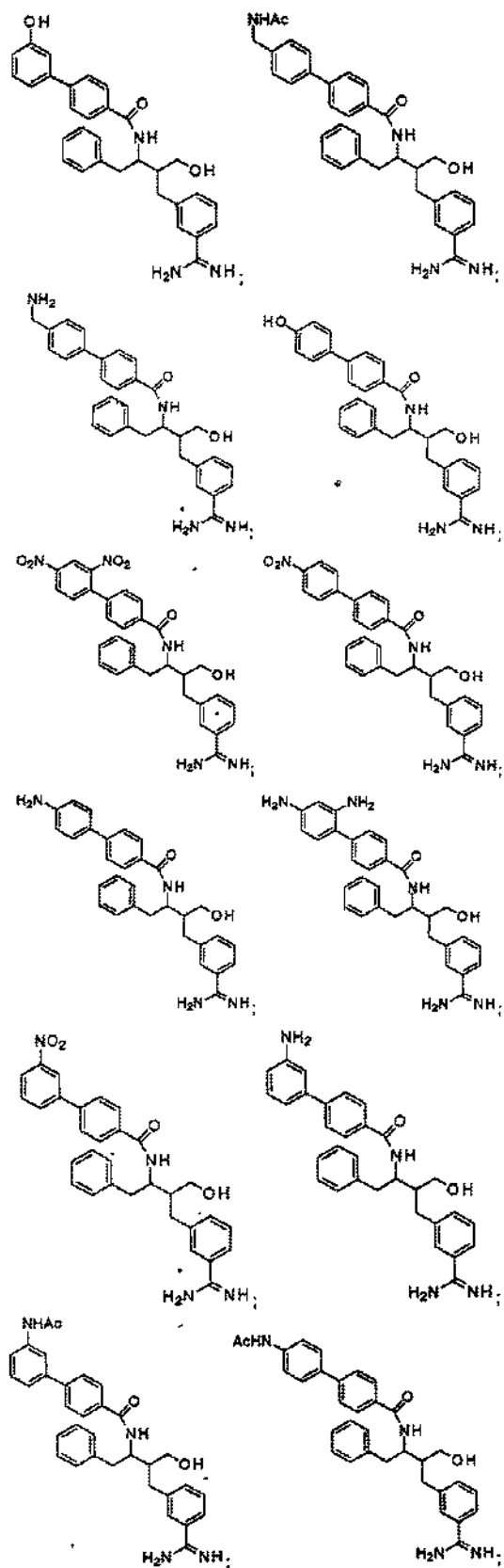


46821

4

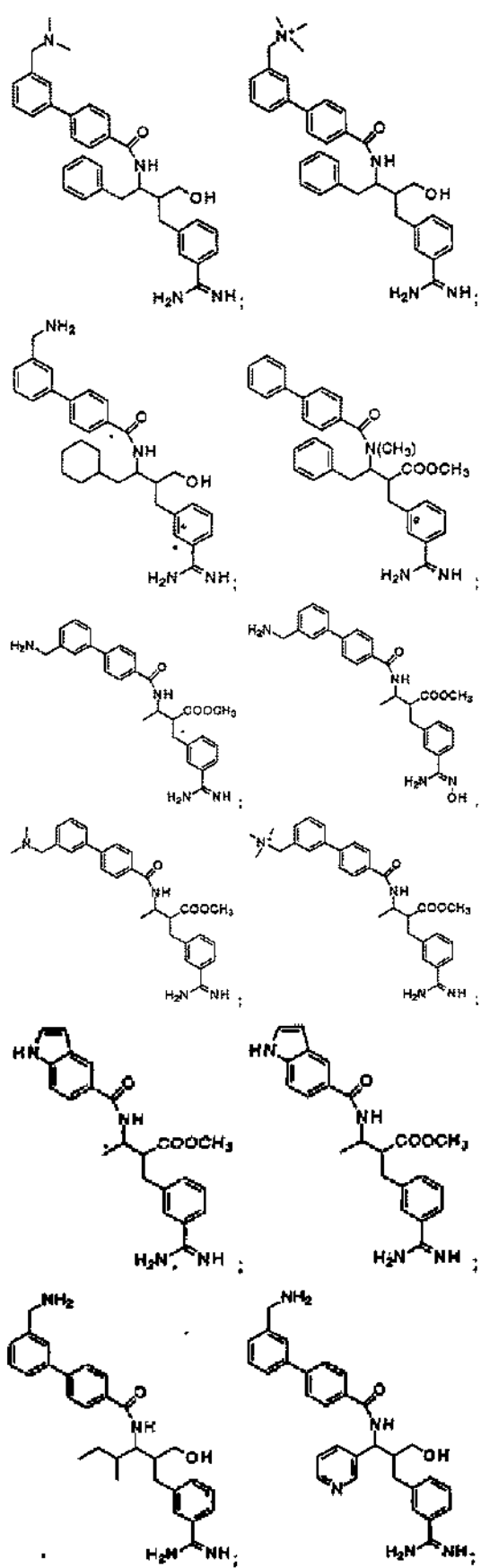


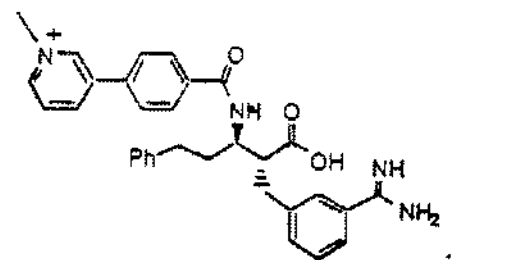
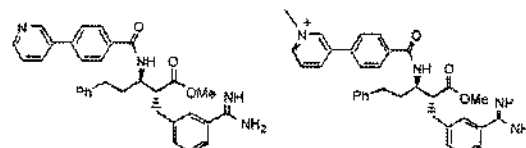
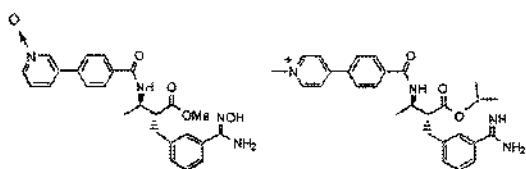
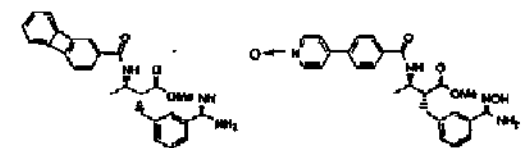
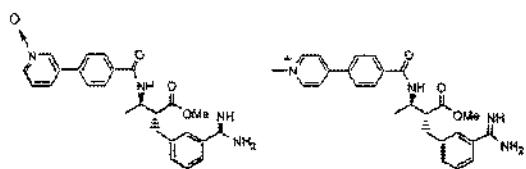
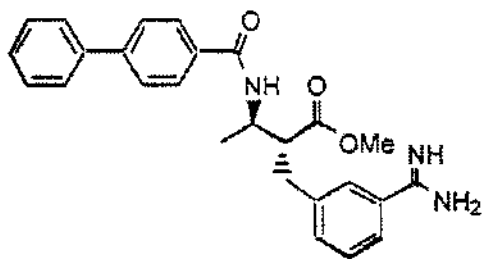
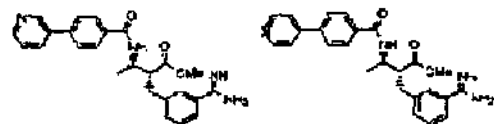
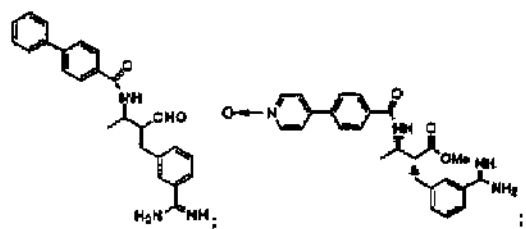
5



46821

6





12 Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что включает фармацевтически приемлемое количество соединения по п 1 и фармацевтически приемлемый носитель

13 Способ лечения болезненного состояния, которое можно модулировать с помощью ингибирования продуцирования фактора Ха у пациента, страдающего указанным болезненным состоянием, отличающийся тем, что вводят эффективное количество соединения по п 1

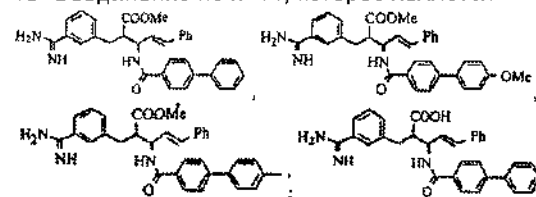
14 Способ ингибирования образования тромбина, отличающийся тем, что включает добавление соединения по п 1 к композиции, содержащей Фактор Ха

15 Способ лечения венозного и артериального тромбоза пациента, отличающийся тем, что включает введение указанному пациенту фармацевтически эффективного количества соединения по п 1 или его фармацевтически приемлемой соли

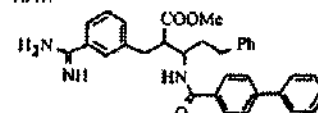
16 Способ лечения венозного и артериального тромбоза у пациента, отличающийся тем, что включает введение указанному пациенту фармацевтически эффективного количества соединения по п 1 или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с гепарином или гепарином с низким молекулярным весом

17 Способ лечения рестеноза у пациента, отличающийся тем, что включает введение пациенту фармацевтически эффективного количества соединения по п 1 или его фармацевтически приемлемой соли

18 Соединение по п 11, которое является

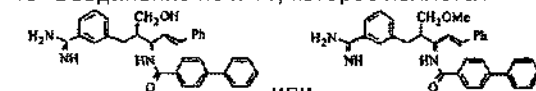


или



или его фармацевтически приемлемой солью

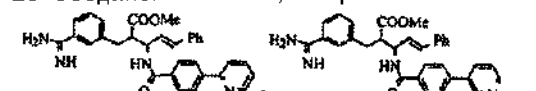
19 Соединение по п 11, которое является



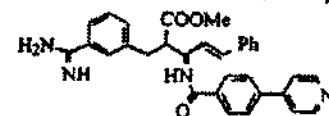
или

или его фармацевтически приемлемой солью

20 Соединение по п 11, которое является

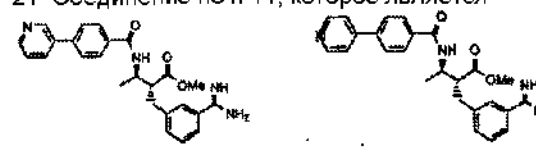


или



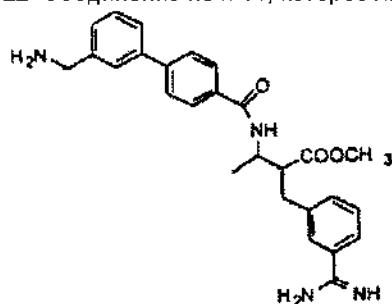
или его фармацевтически приемлемой солью

21 Соединение по п 11, которое является

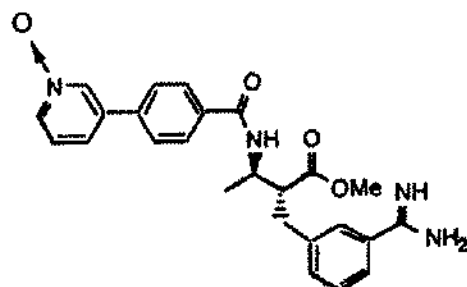


или

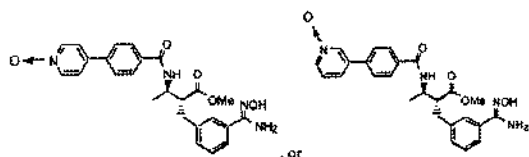
или его фармацевтически приемлемой солью
22 Соединение по п 11, которое является



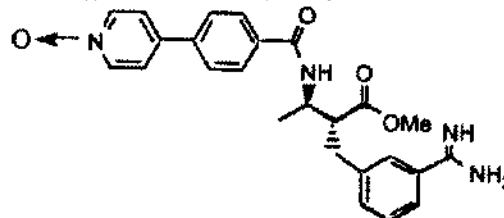
или его фармацевтически приемлемой солью
23 Соединение по п 11, которое является



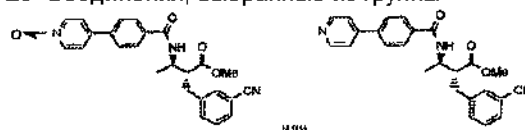
или его фармацевтически приемлемой солью
24 Соединение по п 11, которое является



или его фармацевтически приемлемой солью
25 Соединение по п 11, которое является



или его фармацевтически приемлемой солью
26 Соединения, выбранные из группы



Соединения формулы 1 проявляют полезную фармакологическую активность и, соответственно, включены в фармацевтические композиции и используются для лечения пациентов, страдающих определенными медицинскими нарушениями. Более конкретно, они являются ингибиторами Фактора Ха. Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I, композициям, содержащим соединения формулы I, и к их использованию для лечения пациентов, страдающих от или подверженных состояниям, которые можно облегчить путем введения ингибитора Фактора Ха.

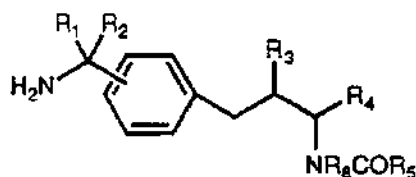
Фактор Ха является предпоследним ферментом в каскаде реакций коагуляции. Как свободный фактор Ха, так и фактор Ха, включенный в протромбиназный комплекс (Фактор Ха, Фактор Va, кальций и фосфолипид), оба ингибируются соединениями формулы I. Ингибирование Фактора Ха достигается непосредственным комплексобразованием между ингибитором и ферментом, и поэтому не зависит от конформации плазмы анти-тромбина III. Эффективного ингибирования Фактора Ха достигают либо вводя соединение перорально, либо с помощью непрерывного внутривенного вливания, либо болюсного внутривенного введения, либо любым другим парентеральным способом, с помощью которого достигается нужный эффект предотвращения вызываемого Фактором Ха образования тромбина из протромбина.

Антикоагуляционная терапия показана для лечения и профилактики различных состояний, связанных с тромбозом, как венозных, так и арте-

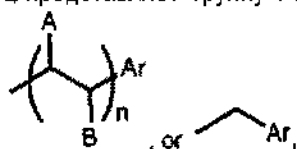
риальных сосудов. В артериальной системе ненормальное образование тромба, главным образом, связано с артериями коронарной, церебральной и периферической сосудистой системы. Заболевания, связанные с закупоркой тромбом этих сосудов включают, главным образом, острый инфаркт миокарда (АМЛ), нестабильную стенокардию, тромбоэмболию, закупорку сосудов, связанную с тромботической терапией и чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластикой (PTCA), преобладающие ишемические приступы, перемежающаяся хромота и коронарное шунтирование (CABG) или шунтирование периферических артерий. Постоянная антикоагуляционная терапия также может быть благоприятной для предотвращения сужения просветов сосудов (рестеноз), который часто наблюдается после PTCA и CABG, а также для поддержания доступа к сосудам пациента в случае длительного гемодиализа. В отношении венозных сосудов, патологическое образование тромбов часто происходит в венах нижних конечностей после абдоминальной хирургии и операций на коленях и бедрах (тромбоз глубоких вен, DVT). Кроме того, DVT подвергает пациента дополнительному риску легочной тромбоэмболии. Системная диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (DIC) обычно наблюдается в обеих сосудистых системах во время септического шока, при некоторых вирусных инфекциях и при раковых заболеваниях. Эти условия отличаются быстрым расходом факторов коагуляции и их плазменных ингибиторов, что приводит к образованию закупорки микрососудов

некоторых систем органов. Обсуждавшиеся ранее показания включают некоторые (но не все) возможные клинические ситуации, в которых оправдана антикоагуляционная терапия. Специалистам хорошо известны обстоятельства, требующие либо острой, антикоагуляционной терапии, либо терапии для хронической профилактики.

Настоящее изобретение относится к фармацевтическому использованию соединения формулы I (представлена далее) для ингибирования выработки или физиологического влияния Фактора Ха при лечении пациентов, страдающих болезненными состояниями, связанными с физиологически вредным избытком Ха фактора, формула I имеет вид



R_1 и R_2 представляют водород, или, взятые вместе представляют $=NR_9$,
 R_3 представляет $-CO_2R_6$, $-C(O)R_6$, $-CONR_6R_6$, $-CH_2OR_7$ или $-CH_2SR_7$,
 R_4 представляет группу ФОРМУЛЫ



или R_4 представляет водород, алкил, циклоалкил или циклоалкилалкил,
 R_5 представляет алкил, алкенил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил,
 R_6 представляет водород или низший алкил,
 R_7 представляет водород, низший алкил, низший ацил, ароил или гетероарил,
 R_8 представляет водород или низший алкил,
 R_9 представляет $R_{10}O_2C-$, $R_{10}O-$, $HO-$, циано, $R_{10}CO-$, $HCO-$, низший алкил, нитро или y^1y^2N- , где R_{10} представляет необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный аралкил или необязательно замещенный гетероаралкил, и где y^1 и y^2 независимо представляют водород или алкил,
 A и B представляют водород, или, взятые вместе, представляют связь,
 Ar представляет необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил, и $n = 0, 1$ или 2 , или к его фармацевтически приемлемой соли, N-оксиду, гидрату или сольвату

В том смысле, как здесь использованы (и ранее и в дальнейшем тексте описания) следующие термины означают

Определения

Термин «пациент» относится как к человеку, так и к другим млекопитающим

«Алкил» означает алифатическую углеводородную группу, которая может быть разветвленной или неразветвленной, и может содержать от

около 1 до 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкильные группы содержат от 1 до 12 атомов углерода в цепи. Термин «разветвленный» означает, что одна или более низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединена к линейной алкильной цепи. «Низший алкил» относится к цепочке, содержащей от 1 до 6 атомов углерода, причем цепь может быть разветвленной или неразветвленной. Алкильная группа может быть замещена одним или более галогеном, циклоалкилом или циклоалкенилом. Примеры алкильных групп включают метил, фторметил, дифторметил, трифторметил, циклопропилметил, цикlopentилметил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, трет-бутил, н-пентил, 3-пентил, гептил, октил, нонил, децил и додецил.

«Алкенил» означает алифатическую углеводородную группу, содержащую двойную связь углерод-углерод, группа может быть разветвленной или неразветвленной и может содержать от 2 до около 15 атомов углерода в цепи. Предпочтительные алкенильные группы содержат от 2 до 12, наиболее предпочтительные от около 2 до около 6 атомов углерода в цепи. Термин разветвленный означает, что одна или более из низших алкильных групп, таких как метил, этил или пропил, присоединена к линейной алкенильной цепи. «Низший алкенил» означает цепочку, содержащую от 2 до около 4 атомов углерода в цепи, причем она может быть разветвленной или неразветвленной. Алкенильная группа может быть замещена одним или более галогеном. Примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, изобутенил, 3-метил-бут-2-енил, н-пентенил, гептенил, октенил и деценил.

«Циклоалкил» относится к неароматической моно- или полициклической кольцевой системе, содержащей от около 3 до около 10 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных колец включают цикlopentил, фторциклопентил, циклогексил и цикло-гептил. Циклоалкильная группа может быть замещена одним или более галогеном, метиленом ($H_2C=$) или алкилом. Примеры полициклических циклоалкильных колец включают 1-декалин, адамант-(1-или 2-)-ил и норборнил.

«Циклоалкенил» означает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую двойную связь углерод-углерод и от около 3 до около 10 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкенильных колец включают цикlopентенил, циклогексенил или циклогептенил. Примером полициклических циклоалкенильных колец может служить норборниленил. Циклоалкенильная группа может быть замещена одним или более галогеном, метиленом ($H_2C=$) или алкилом.

«Гетероциклил» обозначает неароматическую моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую от около 3 до около 10 атомов в кольце. Предпочтительные кольца включают от 5 до около 6 атомов в кольце, где один из атомов кольца представляет кислород, азот или серу. Гетероциклил может быть необязательно замещен одним или более галогеном. Предпочтительные моноциклические гетероциклические

кольца включают пиррол, тетрагидротиофенил и тетрагидротиопиранил. Тио или азотный фрагмент гетероцикла может быть также необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида.

«Арил» обозначает ароматический карбоциклический радикал, содержащий от около 6 до около 10 атомов углерода. Примеры арилов включают фенил или нафтил, необязательно замещенный одним или более заместителями арильных групп, которые могут быть одинаковы или различны, где «заместитель арильной группы» включает водород, алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, аралкил, гидрокси, гидроксикал, алкокси, арилокси, аралкокси, карбокси, ацил, ароил, галоид, нитро, циано, карбокси, алкокси-карбонил, арилоксикарбонил, аралкоксикарбонил, ациламино, ароиламино, алкилсульфонил, арилсульфонил, алкилсульфинил, арилсульфинил, алкилтио, арилтио, аралкилтио, Y^1Y^2N -, Y^1Y^2N -алкил-, CO- или $Y^1Y^2NSO_2$ -, где Y^1 и Y^2 независимо представляют водород, алкил, аралкил и арил. Предпочтительные заместители арильной группы включают водород, алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, гидрокси, ацил, ароил, галоид, нитро, циано, алкоксикарбонил, ациламино, алкилтио, Y^1Y^2N -, Y^1Y^2NCO - или $Y^1Y^2NSO_2$ -, где Y^1 и Y^2 независимо представляют водород и алкил.

«Гетероарил» обозначает 5 - 10 членную ароматическую моноциклическую или полициклическую углеводородную кольцевую систему, в которой один или более из атомов углерода в кольцевой системе является (являются) элементом (элементами) отличными от углерода, например, азотом, кислородом или серой. «Гетероарил» также может быть замещен одним или более из заместителей арильной группы. Примеры гетероарильных групп включают пиазинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, изоксазол, изотиазол, хинолин, индол и изохинолин.

«Аралкил» означает арил-алкильную группу, в которой арил и алкил имеют указанные ранее значения. Предпочтительные аралкилы содержат фрагмент низшего алкила. Примеры аралкильных групп включают бензил, 2-фенэтил и нафталинметил.

«Гидроксикал» означает HO-алкил группу, в которой алкил имеет указанные ранее значения. Предпочтительные гидроксикалы содержат низший алкил. Примеры гидроксикальных групп включают гидроксиметил и 2-гидроксиэтил.

«Ацил» означает H-CO- или алкил-CO- группу, в которой алкильная группа имеет указанные ранее значения. Предпочтительные ацилы содержат низший алкил. Примеры ацильных групп включают формил, ацетил, пропаноил, 2-метилпропаноил, бутаноил и пальмитоил.

«Ароил» означает арил-CO- группу, в которой алкильная группа имеет указанные ранее значения. Примеры групп включают бензоил и 1- и 2-нафтоил.

«Алкокси» означает алкил-O- группу, в которой алкильная группа имеет указанные ранее значения.

Примеры алкокси групп включают метокси, этокси, n-пропокси, изо-пропокси, n-бутокси и гептокси.

«Арилокси» означает арил-O- группу, в которой арильная группа имеет указанные ранее значения. Примеры арилоксигрупп включают фенокси и нафтокси.

«Аралкилокси» означает аралкил-O- группу, в которой аралкильная группа имеет указанные ранее значения. Примеры аралкилоксигрупп включают бензилокси и 1- или 2-нафталинметокси.

«Алкилтио» означает алкил-S- группу, в которой алкильная группа имеет указанные ранее значения. Примеры алкилтиогрупп включают метилтио, этилтио, изо-пропилтио и гептилтио.

«Арилтио» означает арил-S-группу, в которой арильная группа имеет указанные ранее значения. Примеры арилтиогрупп включают фенилтио и нафтилтио.

«Аралкилтио» означает аралкил-S- группу, в которой аралкильная группа имеет указанные ранее значения. Примером аралкилтиогрупп является бензилтио.

« Y^1Y^2N » означает замещенную или незамещенную аминогруппу, где Y^1 и Y^2 имеют указанные ранее значения. Примеры групп включают амино(H_2N -), метиламино, этилметиламино, диметиламино и диэтиламино.

«Алкоксикарбонил» представляет алкил-O-CO- группу. Примеры алкоксикарбонильных групп включают метокси- и этоксикарбонил.

«Арилоксикарбонил» представляет арил-O-CO- группу. Примеры арилоксикарбонильных групп включают фенокси- и нафтоксикарбонил.

«Аралкоксикарбонил» представляет аралкил-O-CO- группу. Примером аралкоксикарбонильной группы является бензилоксикарбонил.

« Y^1Y^2NCO » означает замещенную или незамещенную карбамоильную группу, где Y^1 и Y^2 имеют указанные ранее значения. Примерами групп являются карбамоил (H_2NCO -) и диметилкарбамоил (Me_2NCO -).

« $Y^1Y^2NSO_2$ » означает замещенную или незамещенную сульфо-моильную группу, где Y^1 и Y^2 имеют указанные ранее значения. Примерами групп являются аминосульфамойл (H_2NSO_2 -) и диметиламиносульфамойл (Me_2NSO_2 -).

«Ациламино» представляет ацил-NH- группу, где ацил имеет указанные ранее значения.

«Ароиламино» представляет ароил-NH- группу, где ароил имеет указанные ранее значения.

«Алкилсульфонил» означает алкил-SO₂- группу. Предпочтительными группами являются те, в которых алкильная группа является низшим алкилом.

«Алкилсульфинил» означает алкил-SO- группу. Предпочтительными группами являются те, в которых алкильная группа является низшим алкилом.

«Арилсульфонил» означает арил-SO₂ группу.

«Арилсульфинил» означает арил-SO- группу.

«Галоид» означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительными являются фтор, хлор или бром, и более предпочтительны фтор или хлор.

Термин «пролекарство» означает соединение, которое может (а может и не быть) само биологи-

чески активным, но которое может в результате метаболических, сольволитических или других физиологических процессов быть превращено в биологически активное химическое соединение

Предпочтительные варианты

Предпочтительным вариантом изобретения является способ лечения болезненного состояния, которое можно изменить путем ингибирования продуцирования Фактора Ха у пациента, страдающего указанным болезненным состоянием, с помощью эффективного количества соединения формулы I

Предпочтительным соединением настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R_1 и R_2 , взятые вместе, представляют = NH

Другим предпочтительным соединением настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R_3 представляет $-\text{CO}_2\text{R}_6$, $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ или $-\text{CH}_2\text{SR}_7$

Другим предпочтительным соединением настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором $n = 1$

Другим предпочтительным соединением изобретения является соединение формулы I, в котором R_3 представляет $-\text{CO}_2\text{R}_6$ и R_6 представляет низший алкил

Другим предпочтительным соединением настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R_3 представляет $-\text{CH}_2\text{OR}_7$ или $-\text{CH}_2\text{SR}_7$, а R_7 представляет водород или низший алкил

Другим предпочтительным аспектом настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R_1 и R_2 , взятые вместе, представляют = NH, и образуют аминиминотетил на фенильном фрагменте, то есть, в мета-положении присоединения фенильного фрагмента к пропиленому фрагменту

Другим предпочтительным соединением настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором Ar представляет необязательно замещенный арил

Еще одним предпочтительным соединением настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором Ar представляет фенил

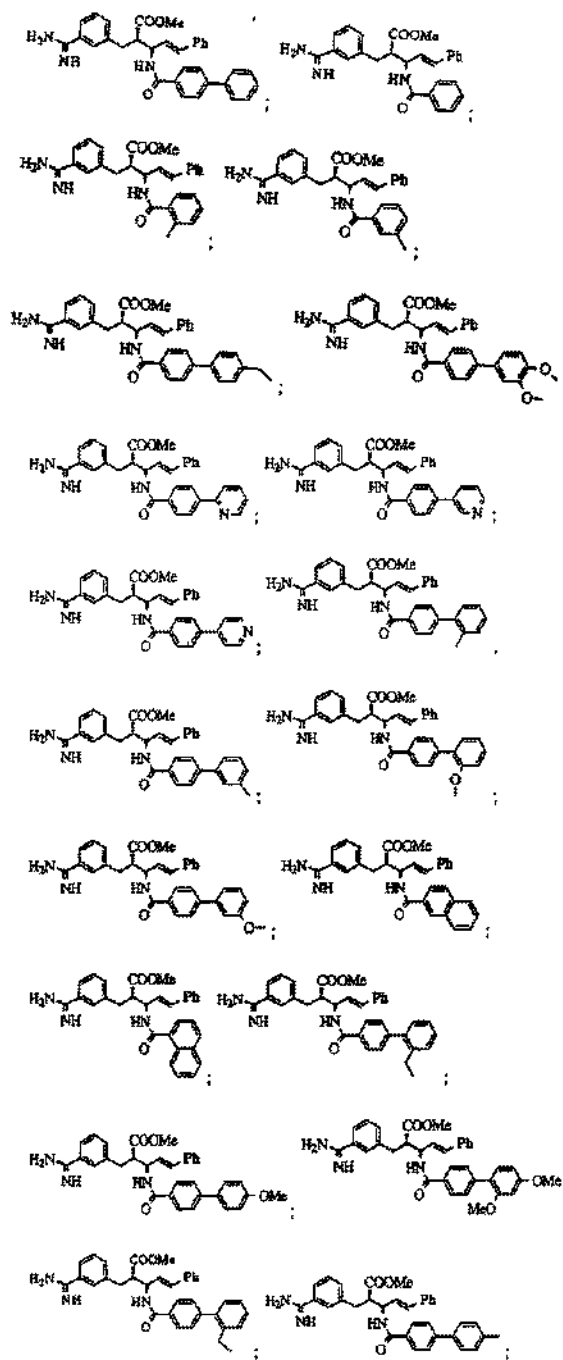
Другим предпочтительным соединением настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R_5 представляет необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бифенил, необязательно замещенный нафтил, или необязательно замещенный гетеробифенил

Другим предпочтительным соединением настоящего изобретения является соединение формулы I, в котором R_{10} представляет низший алкил

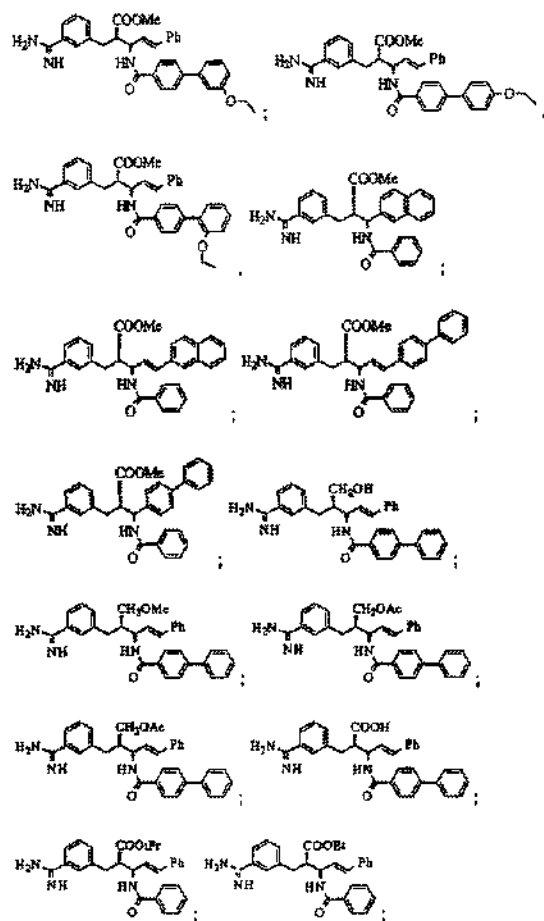
В объем соединения формулы I включены соединения, в которых R_1 и R_2 , вместе взятые, представляют = NR_9 , где R_9 представляет $\text{R}_{10}\text{O}_2\text{C}$, R_{10}O , циано, R_{10}CO , необязательно замещенный низший алкил, нитро, или $\text{Y}^1\text{Y}^2\text{N}$. Такие производные могут сами по себе представлять биологически активные соединения, пригодные для лечения болезненных состояний, которые можно модулировать, ингибируя продуцирование Фактора Ха у пациента, страдающего указанным болезненным состоянием, или могут действовать как проле-

карства таких биологически активных соединений, которые образуются из них в физиологических условиях

Соединения настоящего изобретения выбирают из следующих

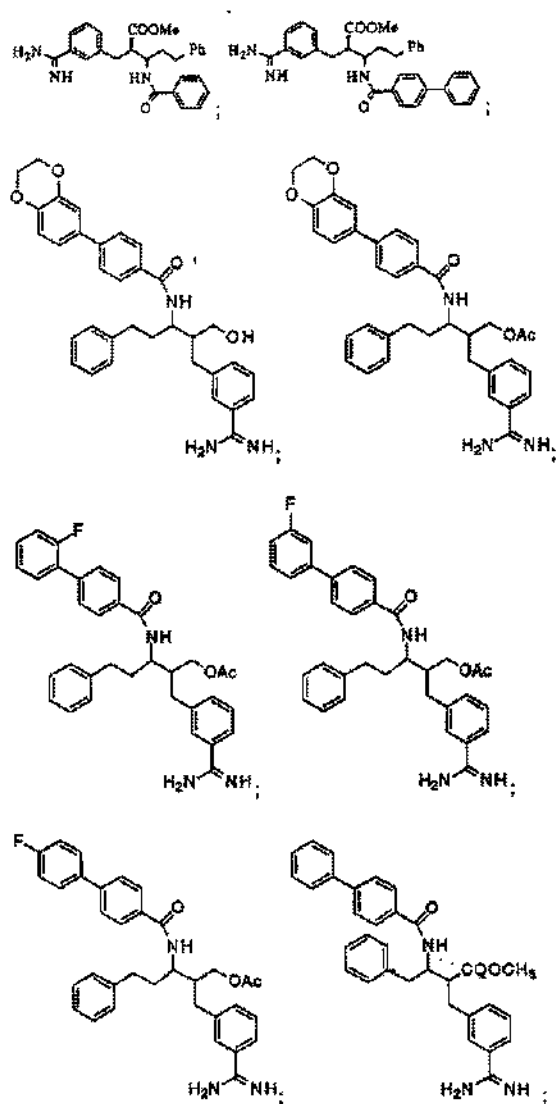


17



46821

18

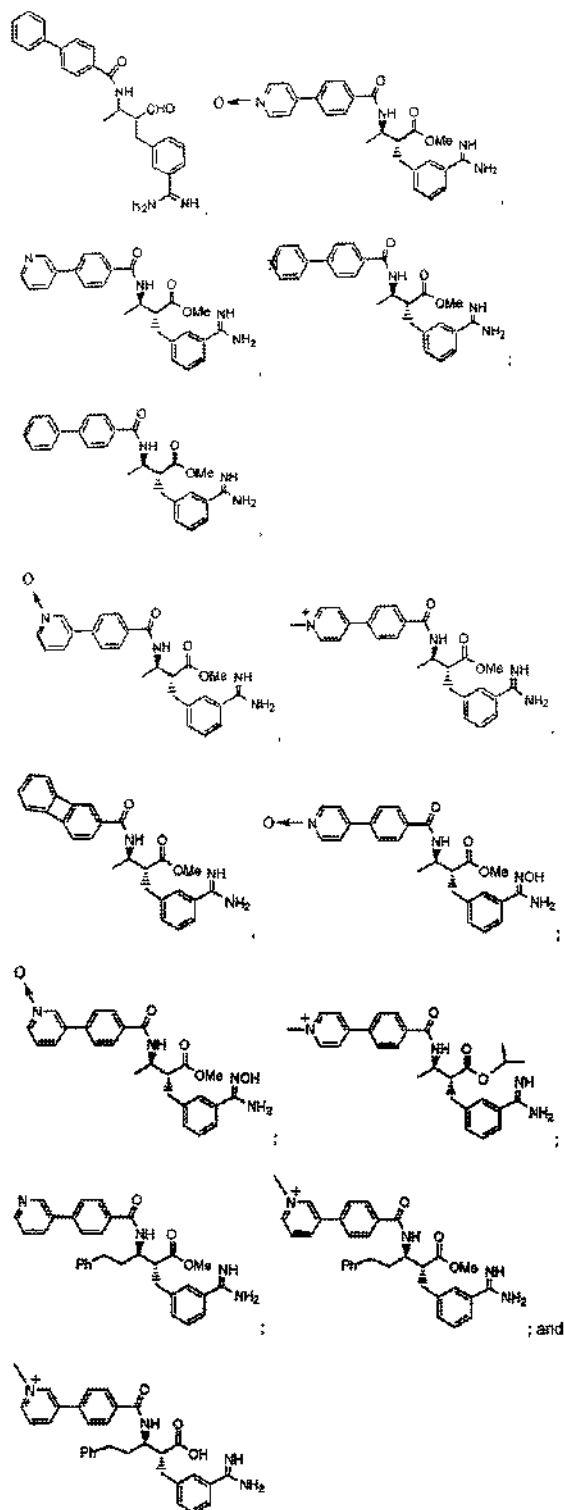
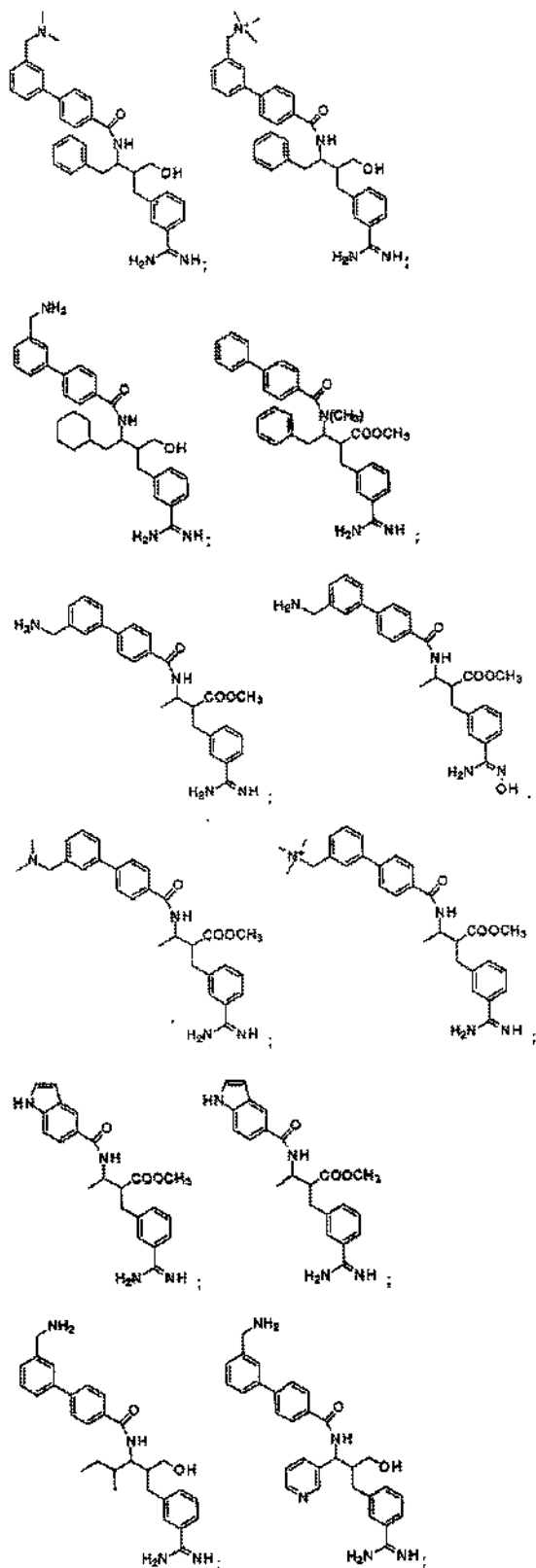


COc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NCCc3ccccc3CCc4cc(ccc4C(=N)N)OC(=O)c5ccccc5CC(=O)Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)[C@@H](O)Cc4ccc(cc4)NC(=N)NCOc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NCC(c3ccccc3)CC(O)Cc4ccc(cc4)C(=O)NNc1ccc(cc1C(=O)NCCc2ccccc2)C(=O)NCCc3ccc(cc3)-c4ccc(F)cc4Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)[C@@H](O)Cc4ccc(cc4)C(=O)NNc1ccc(cc1CNC(=O)c2ccc(cc2-c3ccc(O)cc3)Cc4ccccc4)CONc1ccc(cc1)CNC(=O)c2ccc(cc2)-c3ccc(cc3)NNc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)[C@@H](OCCc4ccc(cc4)C(=N)N)C5=CC=CC=C5O=C(NC(CO)Cc1ccc(NC(=O)N)cc1)Cc2ccccc2Cc3ccc(cc3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC(=CC=C5)[N+](=O)[O-]Nc1ccc(cc1)C(=O)Nc2ccccc2Cc3cc(O)ccc3C(=O)Nc4ccc(cc4)C5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)N=[N+]([O-])=ONc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)[C@@H](O)[C@H](Cc4ccc(cc4)C(=O)N)C(=O)NNc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)NCC(O)c3ccc(cc3)C(=O)N

Chemical structure of compound 10: O=C(NC1Cc2ccccc2C1Cc3ccc(cc3)C(=O)NCC(O)Cc4ccc(cc4)C(=N1)NC(=N1))c5ccc(cc5)[N+](=O)[O-]

Chemical structure of compound 10: Nc1ccc(cc1)C(=O)N(Cc2ccccc2)C(O)Cc3ccccc3C(=N)N

CC(=O)Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)[C@H](O)Cc4ccc(cc4)C(=O)NCC(=O)Nc1ccc(cc1)-c2ccc(cc2)C(=O)N[C@@H](Cc3ccccc3)C[C@H](O)Cc4ccc(cc4)C(=O)N

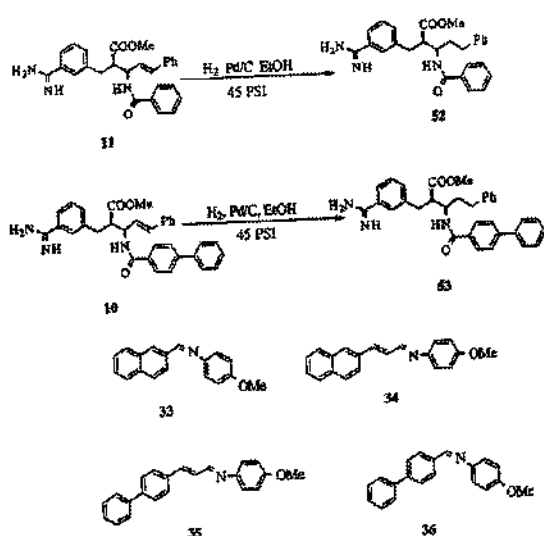


Соединения формулы I можно получить, используя или приспособив известные способы, используемые или описываемые в литературе, или используя, способы настоящего изобретения.

Схема A представляет общий способ получения промежуточных соединений для получения соединений формулы I настоящего изобретения.

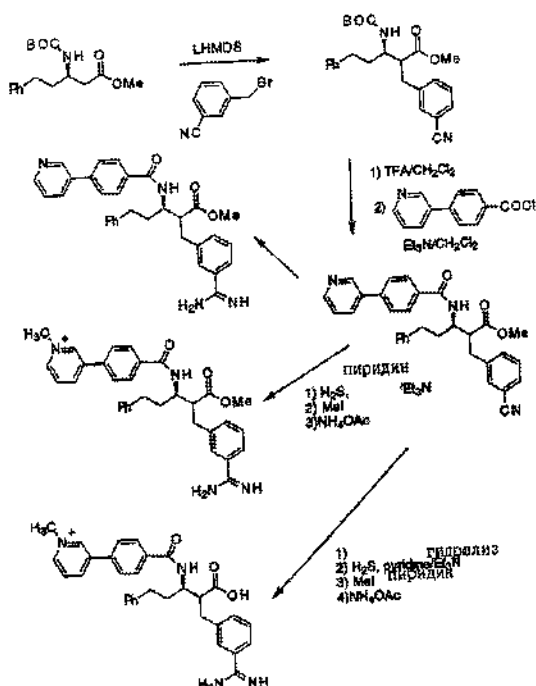
На схеме Е представлен дополнительный общий способ осуществления взаимопревращения соединений формулы I настоящего изобретения

Схема Е



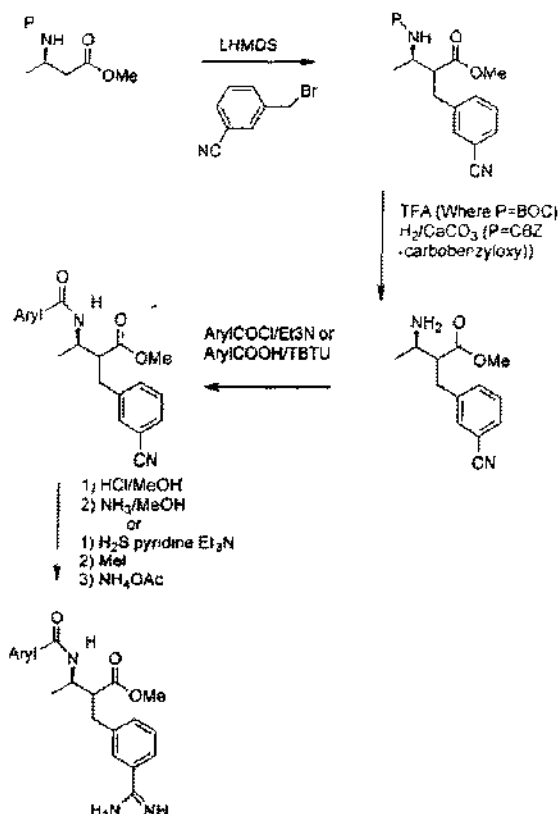
На схеме F представлен общий способ получения соединений настоящего изобретения, в которых R₄ формулы I представляет необязательно замещенный фенэтил

Схема F



На схеме G представлен общий способ получения соединений настоящего изобретения, в которых R₄ формулы I представляет метил

Схема G



Специалистам должно быть понятно, что некоторые соединения формул I могут существовать в виде изомеров, например, геометрических изомеров, т.е. E или Z изомеров, и оптических изомеров, т.е. иметь R или S конфигурации. Геометрические изомеры включают цис и транс формы соединений настоящего изобретения, содержащих алкенильные фрагменты. Отдельные геометрические изомеры и стереоизомеры, соответствующие формуле I, и их смеси также попадают в объем настоящего изобретения.

Такие изомеры можно выделить из их смесей, используя или приспособивая известные способы, например, методики хроматографического разделения и перекристаллизацию, или их отдельно получают из соответствующих изомеров соответствующих им промежуточных соединений, например, используя или приспособивая описанные ранее способы.

Соединения настоящего изобретения можно использовать как в виде свободных оснований или кислот, так и форме их фармацевтически приемлемых солей. Все эти формы входят в объем настоящего изобретения.

В тех случаях, когда соединение настоящего изобретения замещено основным фрагментом, образуются соли присоединения кислоты, и они просто представляют более удобную для использования форму, и на практике гораздо чаще используют соли, чем свободное основание. Кислоты, которые можно использовать для получения солей присоединения кислот, включают, предпочтительно, те, которые при присоединении к свободному основанию образуют фармацевтически

приемлемые соли, то есть, соли, анионы которых нетоксичны для пациента в фармацевтических дозах этих солей, так, что благоприятный ингибирующий эффект на Фактор Ха, присущий свободному основанию, не нарушается из-за побочных воздействий, приписываемых анионам. Хотя предпочтительны фармацевтически приемлемые соли указанных основных соединений, все соли присоединения кислот можно использовать для получения соединения в форме свободного основания, даже если сама по себе конкретная соль желательна только в качестве промежуточного продукта, как, например, если соль получают только для целей очистки и идентификации, или если ее используют в качестве промежуточного продукта для получения фармацевтически приемлемой соли при ионообмене.

Фармацевтически приемлемыми солями в объеме настоящего изобретения являются соли, полученные из следующих кислот таких минеральных кислот, как соляная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и сульфаминовая кислота, таких органических кислот, как уксусная кислота, лимонная кислота, молочная кислота, винная кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, паратолуолсульфоновая кислота, циклогексилсульфаминовая кислота, хинная кислота и т.п. Соответствующие соли присоединения кислот включают следующие гапоидводороды, например, хлоргидрат, и бромгидрат, сульфат, фосфат, нитрат, сульфамат, ацетат, цитрат, лактат, тартрат, малонат, оксалат, салицилат, пропионат, сукцинат, фумарат, малеат, метипен-бис-В-гидроксинафтоаты, гентизаты, мезитаты, изэтионаты и дипаратолуолтартратметансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат, циклогексилсульфат и соль хинной кислоты, соответственно.

В соответствии со следующим признаком настоящего изобретения, соли присоединения кислот соединений настоящего изобретения получают в результате реакции свободного основания с соответствующей кислотой, используя известные или адаптированные способы. Так, например, соли присоединения кислот настоящего изобретения получают, либо растворяя свободное основание в водной среде или в растворе вода-спирт или других подходящих растворителях, содержащих соответствующую кислоту, и выделяя соль путем выпаривания раствора, либо осуществляя взаимодействие свободного основания и кислоты в органическом растворителе, и в этом случае соль выделяется непосредственно, или может быть получена при концентрировании раствора.

Соли присоединения кислот соединений настоящего изобретения можно регенерировать из солей, используя известные или адаптированные способы. Так, например, исходное соединение изобретения можно регенерировать из солей присоединения кислот, обрабатывая их щелочью, например, водным раствором бикарбоната натрия или водным раствором аммиака.

Если соединение настоящего изобретения замещено кислотным фрагментом, можно получить

соли присоединения оснований, и это более удобно на практике, и такие соли чаще используют на практике, нежели соединения в форме свободной кислоты. Основания, которые можно использовать для получения солей присоединения оснований, включают, предпочтительно, те, которые при присоединении к свободной кислоте образуют фармацевтически приемлемые соли, то есть соли, катионы которых нетоксичны в организме животного в фармацевтических дозах солей, так что благоприятные ингибирующие воздействия на Фактор Ха, присущие свободной кислоте, не нарушаются за счет побочных эффектов, приписываемых катионам. Фармацевтически приемлемые соли, включая, например, соли щелочных и щелочноземельных металлов, в объеме настоящего изобретения включают соли, полученные из следующих оснований: гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида кальция, гидроксида алюминия, гидроксида лития, гидроксида магния, гидроксида цинка, аммиака, этилендиамина, N-метил-глуксамина, лизина, аргинина, орнитина, холина, N, N-дибензилэтилендиамина, хлоропрокаина, диэтанолamina, прокаина, N-бензилфенэтиламина, диэтиламина, пиперазина, трис(гидроксиметил)-аминометана, гидроксида тетраметиламмоний и т.п.

Соли металлов соединений настоящего изобретения можно получить путем взаимодействия гидроксида, гидроксида, карбоната или аналогичных реакционноспособных соединений выбранного металла в водном или органическом растворителе с соединением в форме свободной кислоты. В качестве водного растворителя можно использовать воду, или это может быть смесь воды с органическим растворителем, предпочтительно, таким спиртом, как метанол или этанол, таким кетоном, как ацетон, таким алифатическим эфиром как тетрагидрофуран, или таким сложным эфиром, как этилацетат. Обычно такие реакции проводят при комнатной температуре, но при желании их можно проводить при нагревании.

Соли аминов соединений настоящего изобретения можно получить путем взаимодействия амина в водном или органическом растворителе с соединением в форме свободной кислоты. Подходящие водные растворители включают воду и смеси воды с такими спиртами, как метанол или этанол, такими эфирами, как тетрагидрофуран, такими нитрилами, как ацетонитрил, или такими кетонами, как ацетон. Аналогичным образом можно получить соли аминокислот.

Соли присоединения оснований настоящего изобретения можно получать из солей, используя или адаптируя известные способы. Так, например, исходные соединения настоящего изобретения можно получать из их солей присоединения оснований, обрабатывая их кислотой, например, соляной кислотой.

Как должно быть ясно специалистам, некоторые соединения настоящего изобретения не образуют стабильные соли. Однако, соли присоединения кислот, по-видимому, лучше образуются соединениями настоящего изобретения, содержащими гетероарильную группу и/или теми соединениями, которые содержат в качестве замес-

тителя аминогруппы. Предпочтительными солями присоединения кислот соединений настоящего изобретения являются те, которые не содержат лабильной кислотной группы.

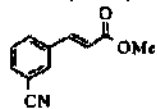
Будучи сами полезны в качестве активных соединений, соли соединений настоящего изобретения полезны для целей очистки соединений, используя различие в растворимости солей и исходных соединений, побочных продуктов и/или исходных материалов, способами, известными специалистам.

Исходные материалы и промежуточные соединения получают, используя или адаптируя известные способы, например, способы приведенные в сравнительных примерах, или их очевидных химических эквивалентах, или способы настоящего изобретения.

Далее настоящее изобретение иллюстрируется примерами, получения соединений настоящего изобретения, которые носят лишь иллюстративный характер и никоим образом не ограничивают изобретение.

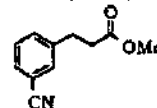
В спектрах ядерного магнитного резонанса (ЯМР) химические сдвиги выражены в частях на млн относительно тетраметилсилана. Сокращения имеют следующие значения: с-синглет, д-дублет, т-триплет, м-мульти, дд-дублет дублетов, ддд-дублет дублетов дублетов, дт-дублет триплетов, шир-широкий.

Пример 1 соединение 1



К перемешиваемому раствору 3-цианобензальдегида (20г, 153ммоль) в 100мл сухого ТГФ в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют метил(трифенилфосфоранилиден)ацетат (61,2г, 183ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографически (40% EtAc гексан) до получения 27,3г (96%) акрилата 1. $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 7.43 - 7.8 (m, 5H), 8.47 (d, J = 12 Hz, 1H), 3.8 (s, 3H).

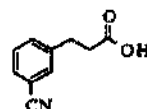
Пример 2 соединение 2



К перемешиваемому раствору соединения 1 (27,33г) в 150мл EtOH добавляют 2г 10% Pd/CaCO₃. Полученную смесь гидрируют при давлении 45 пси H₂ (3,164кг/см²) в шейкере Парра в течении 8 часов при комнатной температуре. Затем полученную смесь фильтруют через слой целита, а полученный фильтрат концентрируют в вакууме до получения 26,93г (98%) соединения 2 в виде прозрачного масла.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 7.33 - 7.72 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 2.97 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H).

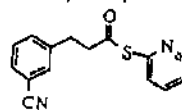
Пример 3 соединение 3



К перемешиваемому раствору соединения 2 (16,8г, 89ммоль) в 200мл ТГФ MeOH (2 : 1) при комнатной температуре добавляют 9мл 10н раствора NaOH по каплям. Через 2 часа большую часть растворителя удаляют в вакууме, и добавляют 30мл 5н HCl. Полученную смесь несколько раз экстрагируют EtAc. Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 9,8г (63%) чистой кислоты 3 в виде белого твердого вещества.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 7.35 - 7.55 (m, 4H), 2.98 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 2.7 (t, J = 7.9 Hz, 2H).

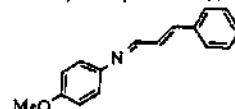
Пример 4 соединение 4



К перемешиваемому раствору карбоновой кислоты 3 (8,2г, 47ммоль) и ДМФ (0,5мл) в сухом CH₂Cl₂ в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют оксалилхлорид (6,1мл, 70ммоль) по каплям. Через 1 час выделение газа прекращается, и растворитель и избыток оксалилхлорида удаляют в вакууме. Остаток снова растворяют в 100мл сухого CH₂Cl₂ и охлаждают до 0°C. Добавляют меркаптопиридин (5,6г, 50ммоль), а затем триэтиламин (7,9мл, 56ммоль). Полученной смеси дают нагреться до комнатной температуры, и перемешивают в течение 1 часа. Полученную смесь разбавляют CH₂Cl₂, и промывают 1н NaOH. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Остаток подвергают хроматографии (элюент 50% EtAc гексан) до получения 5,12г (84%) тиоэфира 4 в виде масла желтого цвета.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 8.83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.7 - 7.8 (m, 1H), 7.27 - 7.62 (m, 6H), 3.05 (s, 4H).

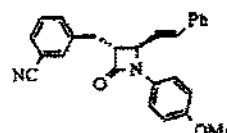
Пример 5 соединение 5



К перемешиваемому раствору циннамальдегида (10,2мл, 81ммоль) и пара-аниидина (10г, 81ммоль) в 200мл CH₂Cl₂ в атмосфере азота, при 0°C добавляют сульфат магния (19,55г, 162ммоль). Через 4 часа полученную смесь фильтруют, а полученный фильтрат концентрируют в вакууме до получения 18,87г (98%) имина-соединения 5 в виде золотисто-коричневого твердого вещества.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 8.28 (m, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.38 (m, 3H), 7.2 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.93 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

Пример 6 соединение 6

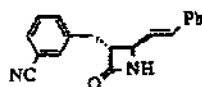


К перемешиваемому раствору сложного тиоэфира 5 (7г, 26ммоль) в сухом CH_2Cl_2 (120мл) в атмосфере азота при температуре -78°C добавляют раствор TiCl_4 (26,1мл 1 М раствора в CH_2Cl_2). Через 15 минут прикалывают триэтиламин (3,6мл, 26ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 1/2 часа при -78°C , а затем прикалывают раствор имина I (4,42г, 19ммоль в 20мл CH_2Cl_2). Затем полученную смесь нагревают до 0°C . Через 1,5 часа при этой температуре смесь гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия и разделяют водой. Органический слой промывают 1н NaOH, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Полученный продукт обрабатывают хроматографически (элюент - 40% EtAc гексан) до получения 2,42г (32%) смеси 5-1 транс/цис-β-лактама 6а и 6в в виде смолы.

Основной изомер 6а

^1H NMR (COCl_2 , d) 7.2 - 7.6 (m, 11H), 6.8 (d, J = 11 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.2 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3 - 3.42 (m, 3H).

Пример 7 соединение 7



К перемешиваемому раствору 6а, 6в (1,5г, 3,8ммоль) в 60мл ТГФ/ CH_3CN (1/3) при -20°C добавляют раствор церийаммонийнитрата (CAN 3,13г, 5,7ммоль в 10мл воды). Через 15 минут добавляют другую порцию 1,5г CAN в 5мл воды. Еще через 30 минут полученную смесь гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия, и оставляют нагреваться до комнатной температуры. Полученную суспензию фильтруют через слой целита, несколько раз промывают лепешку целита CH_2Cl_2 (всего примерно 200мл). Слои фильтрата разделяют и органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают хроматографически (элюент = 60% EtAc гексан) до получения 476мг (43%) чистого транс-изомера 7а вместе с 85мг смеси цис-7а и транс-7а изомеров.

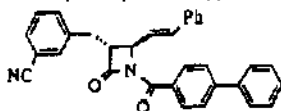
Основной Транс-изомер 7а

^1H NMR (CDCl_3 , d) 7.17 - 7.65 (m, 9H), 6.52 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.14 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 3.97 (m, 1H), 3 - 3.33 (m, 3H).

Меньший цис-изомер 7в

^1H NMR (COCl_2 , d) 7.21 - 7.52 (m, 9H), 6.62 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 6.1 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.02 - 3.17 (m, 1H), 2.8 - 2.93 (m, 1H).

Пример 8 соединение 8

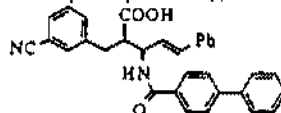


К перемешиваемому раствору транс-β-лактама 7а в сухом CH_2Cl_2 в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют триэтиламин (4,04мл, 29ммоль) по каплям. Затем добавляют бифенилкарбонилхлорид (5,05г, 23,2ммоль), а затем DMAP (50мг). Через 30 минут полученную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и промывают 1н HCl. Затем органический слой сушат над сульфатом

натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт обрабатывают хроматографически (элюент = 30% EtAc гексан) до получения 2,19г (81%) продукта 3 в виде твердого вещества.

^1H NMR (CDCl_3 , d) 8.06 (m, 2H), 7.2 - 7.75 (m, 16H), 6.67 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.23 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.1 - 3.3 (m, 2H).

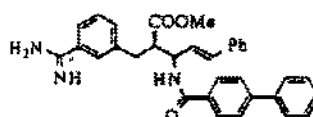
Пример 9 соединение 9



К перемешиваемому раствору β-лактама 8 (2,19г, 4,7ммоль) в 50мл ТГФ при комнатной температуре добавляют 1н NaOH раствор (13,6мл) по каплям. Через 2 часа большую часть ТГФ удаляют в вакууме, и добавляют 20мл 1н HCl. Полученную смесь экстрагируют EtAc. Полученный экстракт сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают хроматографически с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN вода, 0,1% TFA, градиент 40 - 100), и фракцию, содержащую продукт, лиофилизируют до получения 1,1г (50%) карбоновой кислоты 9 в виде твердого вещества белого цвета.

^1H NMR (CDCl_3 , d) 7.18 - 7.97 (m, 18H), 6.61 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.2 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 5.14 (m, 1H), 3 - 3.22 (m, 3H).

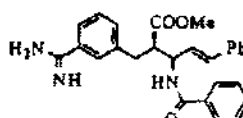
Пример 10 соединение 10



К перемешиваемому раствору карбоновой кислоты 9 (105мг, 0,22ммоль) в 3мл сухого MeOH при комнатной температуре добавляют молекулярные сита (примерно 50мг). Затем примерно в течение 2 минут барботируют газообразную HCl. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрируют в потоке азота. Затем к остатку добавляют раствор NH_3 в MeOH (3мл 7н раствора), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часа, оставляют остыть, и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают хроматографически с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN вода, 0,1% TFA, 40 - 100 градиент), и фракции, содержащие продукт, лиофилизируют до получения 73мг (53%) продукта 10 в виде твердого вещества белого цвета.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, d) 8.7 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.75 - 7.21 (m, 14H), 6.67 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.4 (dd, J = 16.1, 7.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 16.1, 7.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.05 - 2.88 (m, 2H).

Пример 11 соединение 11

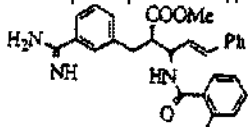


Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10 ранее, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4. Бензо-

илхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 11 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и пиофилизируют.

^1H NMR ($\text{MeOH} - d_4$, d) 8 6 1 (d, $J = 11$ 3 Hz, 1H), 7 83 (d, $J = 7$ 5 Hz, 2H), 7 15 - 7 67 (m, 14H), 6 67 (d, $J = 15$ 8 Hz, 1H), 6 3 (dd, $J = 15$ 8, 7 9 Hz, 1H), 4 98 (m, 1H), 3 55 (s, 3H), 3 27 (m, 1H), 3 1 (m, 2H).

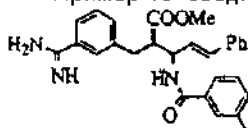
Пример 12 соединение 12



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфир 4 Орто-толуолхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 12 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и пиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9 3 (s, 1H), 9 15 (s, 1H), 8 7 (d, $J = 7$ 6 Hz, 1H), 7 7 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7 6 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7 2 - 7 6 (m, 12H), 6 9 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6 6 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6 35 (dd, $J = 15$, 6 Hz, 1H), 4 9 (dd, $J = 15$, 6 Hz, 1H), 3 55 (s, 3H), 3 2 - 3 3 (m, 1H), 2 8 - 3 (m, 1H), 2 3 (s, 3H).

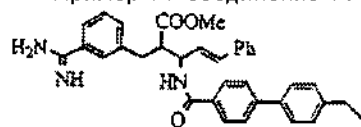
Пример 13 соединение 13



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфир 4 Метатолюилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 13 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и пиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9 3 (s, 1H), 9 2 (s, 1H), 8 7 (d, $J = 7$ 6 Hz, 1H), 7 7 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7 6 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7 2 - 7 6 (m, 12H), 6 9 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6 6 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6 35 (dd, $J = 15$, 6 Hz, 1H), 4 9 (dd, $J = 16$, 6 Hz, 1H), 3 6 (s, 3H), 3 2 - 3 3 (m, 1H), 2 8 - 3 (m, 1H), 2 35 (s, 3H).

Пример 14 соединение 14

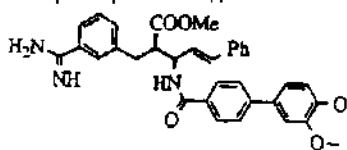


Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфир 4 4-этил-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 14 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и пиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9 3 (s, 1H), 9 15 (s, 1H), 8 9 (d, $J = 7$ 6 Hz, 1H), 8 2 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7 4 - 7 9 (m, 12H), 7 2 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6 9 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6 6 (dd, $J = 15$, 6 Hz, 1H), 5 2

(dd, $J = 16$, 6 Hz, 1H), 3 7 (s, 3H), 3 4 - 3 5 (m, 1H), 3 1 - 3 2 (m, 1H), 2 85 (q, 2H), 1 4 (t, 3H).

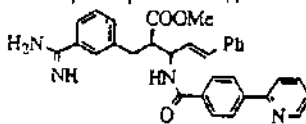
Пример 15 соединение 15



Это соединение получают по способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфир 4 4'-диметокси-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 15 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и пиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9 5 (s, 1H), 9 3 (s, 1H), 8 9 (d, $J = 7$ 6 Hz, 1H), 8 1 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7 9 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7 8 (s, 2H), 7 4 - 7 7 (m, 11H), 7 25 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6 6 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6 4 (dd, $J = 15$, 6 Hz, 1H), 4 (s, 3H), 3 9 (s, 3H), 3 7 (s, 3H), 3 4 - 3 5 (m, 1H), 3 2 - 3 4 (m, 1H).

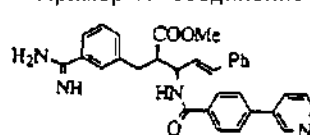
Пример 16 соединение 16



Это соединение получают по способу получения соединения 10, используя в качестве исходного материала имина 5 и сложный тиоэфир 4 4-(2'-пиридил)бензоилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 16 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и пиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9 5 (s, 1H), 9 3 (s, 1H), 8 9 (d, $J = 7$ 6 Hz, 1H), 8 8 (s, 1H), 8 4 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8 3 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 8 1 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7 9 (s, 2H), 7 4 - 7 8 (m, 10H), 7 4 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6 9 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6 6 (dd, $J = 15$, 6 Hz, 1H), 5 2 (dd, $J = 16$, 6 Hz, 1H), 3 7 (s, 3H), 3 4 - 3 5 (m, 1H), 3 2 - 3 4 (m, 1H).

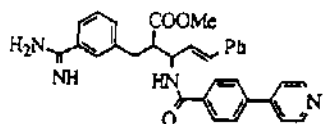
Пример 17 соединение 17



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфир 4 4-(3'-пиридил)бензоилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 17 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и пиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9 5 (s, 1H), 9 3 (s, 1H), 8 9 (d, $J = 7$ 6 Hz, 1H), 8 5 (s, 1H), 8 2 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 8 1 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 8 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7 9 (s, 2H), 7 4 - 7 8 (m, 9H), 7 4 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6 9 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 6 6 (dd, $J = 15$, 6 Hz, 1H), 5 2 (dd, $J = 16$, 6 Hz, 1H), 3 7 (s, 3H), 3 4 - 3 5 (m, 1H), 3 2 - 3 4 (m, 1H).

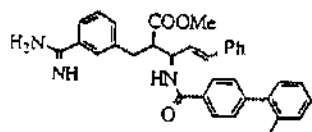
Пример 18 соединение 18



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4 4-(4'-пиридил)бензоилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 18 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.5 (s, 1H), 9.3 (s, 1H), 9 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.2 (s, 4H), 7.8 (s, 2H), 7.5 - 7.8 (m, 11H), 7.4 (d, J = 8 Hz, 1H), 6.9 (d, J = 15 Hz, 1H), 6.6 (dd, J = 15, 6 Hz, 1H), 5.2 (dd, J = 16, 6 Hz, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.4 - 3.5 (m, 1H), 3.2-3.4 (m, 1H).

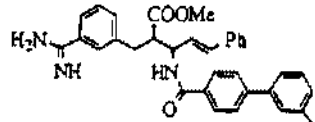
Пример 19 соединение 19



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4 2'-метил-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 19 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.25 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.6 - 7.12 (m, 13H), 6.67 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 5.0 (dd, J = 16, 7.9 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.3 - 3.15 (m, 1H), 3.11 - 2.9 (m, 2H), 2.21 (s, 3H).

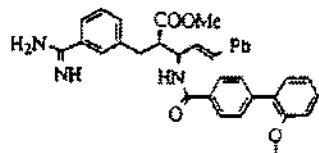
Пример 20 соединение 20



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4 3'-метил-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 20 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой CH₃CN H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.25 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.68 - 7.15 (m, 13H), 6.88 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.4 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 5.0 (dd, J = 16, 7.9 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.1 - 2.9 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).

Пример 21 соединение 21

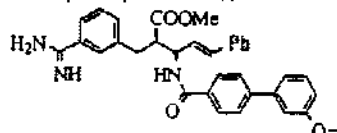


Это соединение получают способом, анало-

гичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4 2'-метокси-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 21 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.25 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 7.65 - 6.95 (m, 15H), 6.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.4 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 16, 7.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.3 - 3.17 (m, 1H), 3.1 - 2.9 (m, 2H).

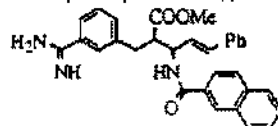
Пример 22 соединение 22



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4 3'-метокси-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 22 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.23 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.9 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 7.68 - 7.18 (m, 12H), 6.96 (dd, J = 9.6, 2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 16, 7.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.08 - 2.86 (m, 2H).

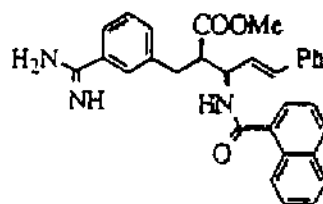
Пример 23 соединение 23



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4 2-нафтилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 23 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.24 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.4 (s, 1H), 8.08-7.85 (m, 4H), 7.68 - 7.2 (m, 12H), 6.88 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.43 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 1H), 5.03 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.28 - 3.2 (m, 1H), 3.13 - 2.95 (m, 2H).

Пример 24 соединение 24

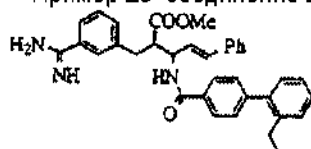


Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4 1-нафтилкарбонилхлоридом заменяют 4-

бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 24 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9.27 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.88 (d, $J = 8.67$ Hz, 1H), 8.18 - 8.07 (m, 1H), 8.05 - 7.9 (m, 2H), 7.7 - 7.2 (m, 13H), 6.73 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.4 (dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 16, 7.9$ Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 2H).

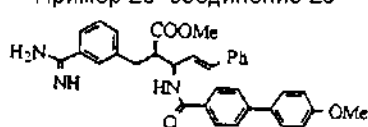
Пример 25 соединение 25



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4. 3'-этил-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 25 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9.25 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.55 - 7.15 (m, 11H), 6.66 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.4 (dd, $J = 16, 7.8$ Hz, 1H), 4.96 (dd, $J = 16, 7.8$ Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.3 - 3.18 (m, 1H), 3.1 - 2.88 (m, 2H), 2.67 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.22 (t, $J = 8.5$ Hz, 3H).

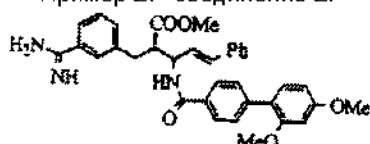
Пример 26 соединение 26



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4. 4'-метокси-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 26 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9.23 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.72 - 7.22 (m, 11H), 7.03 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 6.4 (dd, $J = 16.1, 7.9$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 16.1, 7.9$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 2H).

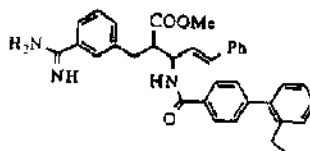
Пример 27 соединение 27



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4. 2', 4'-диметокси-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 27 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9.23 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.68 - 7.15 (m, 14H), 6.72 - 6.52 (m, 1H), 6.45 - 6.3 (m, 1H), 5.04 - 4.9 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 3.21 - 3.15 (m, 1H), 3.08 - 2.85 (m, 2H).

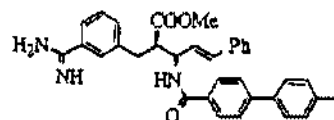
Пример 28 соединение 28



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4. 2'-этил-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 28 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9.25 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.68 - 7.08 (m, 15H), 6.65 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.38 (dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H), 5.0 (dd, $J = 16, 7.9$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 2.52 (q, $J = 9.6$ Hz, 2H), 0.98 (t, $J = 9.6$ Hz, 3H).

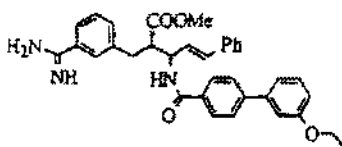
Пример 29 соединение 29



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4. 4'-метил-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 29 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9.22 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.65 - 7.2 (m, 13H), 6.65 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 6.39 (dd, $J = 15.9, 7.8$ Hz, 1H), 4.99 (dd, $J = 16, 7.9$ Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.08 - 2.88 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

Пример 30 соединение 30

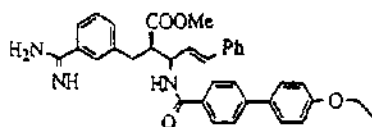


Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4. 3'-этокси-4-бифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама. Конечный продукт 30 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH_3CN - H_2O , 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9.22 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.7 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7.68 - 7.12 (m, 12H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.4 (dd, $J = 16, 7.8$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 16, 7.8$ Hz, 1H), 4.08 (q, $J = 7.5$ Hz,

2H), 3.45 (s, 3H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.08 - 2.89 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H)

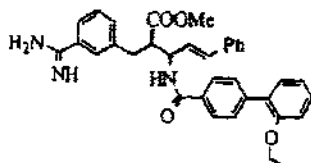
Пример 31 соединение 31



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4. 4'-этоксифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 31 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN - H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.26 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.7 - 7.22 (m, 11H), 7.01 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.38 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 16, 7.8 Hz, 1H), 4.06 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 3.3 - 3.18 (m, 1H), 3.08 - 2.85 (m, 2H), 1.32 (t, J = 8.2 Hz, 3H).

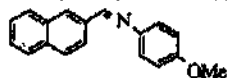
Пример 32 соединение 32



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 5 и сложного тиоэфира 4. 2'-этоксифенилкарбонилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 32 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN - H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.24 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.68 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.59 - 6.95 (m, 13H), 6.65 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.39 (dd, J = 15.9, 7.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 16, 7.8 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.28 - 3.18 (m, 1H), 3.1 - 2.88 (m, 2H), 1.24 (t, J = 8.1 Hz, 3H).

Пример 33 соединение 33



К перемешиваемому раствору 2-нафталальдегида (20г, 0,13ммоль) в 200мл CH₂Cl₂ при комнатной температуре добавляют пара-анизидин (15,8г, 0,13ммоль), а затем безводный сульфат магния (16,9г, 0,14ммоль). Через 3,5 часа полученную смесь фильтруют, полученный фильтрат концентрируют в вакууме до получения 31,5г (92%) имина 33.

¹H NMR (CDCl₃, d) 8.64 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.78 - 7.98 (m, 3H), 7.43 - 7.56 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 3.83 (s, 3H).

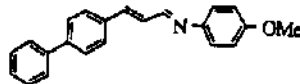
Пример 34 соединение 34



Получают, используя транс-3-(2'-нафтил)акролеин, пара-анизидин и безводный сульфат магния по способу примера 33 ранее.

¹H NMR (CDCl₃, d) 8.35 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.78 - 7.9 (m, 4H), 7.72 (m, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.25 (m, 4H), 6.93 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

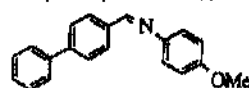
Пример 35 соединение 35



Получают, используя транс-3-(4'-бифенил)акролеин, пара-анизидин и безводный сульфат магния, по способу для соединения 33 ранее.

¹H NMR (CDCl₃, d) 8.33 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.2 - 7.68 (m, 13H), 6.9 (m, 2H), 3.82 (s, 3H).

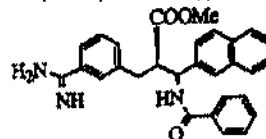
Пример 36 соединение 36



Получают, используя 4-бифенилкарбонилхлорид, пара-анизидин и безводный сульфат магния по способу, использованному для соединения 33.

¹H NMR (CDCl₃, d) 8.52 (s, 1H), 7.97 (m, 2H), 7.62 - 7.73 (m, 4H), 7.35 - 7.52 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 3.85 (s, 3H).

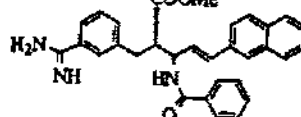
Пример 37 соединение 37



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 33 и сложного тиоэфира 4. Бензоилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 37 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN - H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

¹H NMR (MeOH - d₄, d) 9.01 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.98 (m, 6H), 7.43 - 7.67 (m, 9H), 5.53 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.1 (m, 1H), 2.81 (m, 1H).

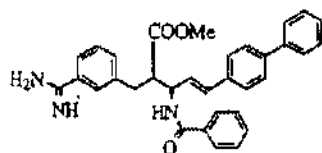
Пример 38 соединение 38



Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 34 и сложного тиоэфира 4. Бензоилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β-лактама. Конечный продукт 38 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN - H₂O, 0,1% ТФК) и лиофилизируют.

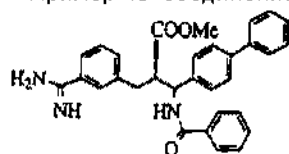
¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.27 (s, 2H), 9.1 (s, 2H), 8.72 (d, 1H), 7.4 - 7.95 (m, 16H), 6.86 (d, J = 18 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 10, 6 Hz, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.32 (m, 1H), 3.04 (m, 2H).

Пример 39 соединение 39



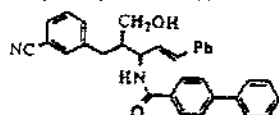
Это соединение получают способом, аналогичным способу получения соединения 10, исходя из имина 35 и сложного тиоэфира 4 Бензоилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама Конечный продукт 39 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой ($\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$, 0,1% ТФК) и лиофилизируют ^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9 25 (s, 2H), 9 11 (s, 2H), 8,74 (d, 1H), 7 30 - 8 (m, 22H), 6 23 (d, J = 18 Hz, 1H), 6 47 (dd, J = 18, 6 Hz, 1H), 5 04 (m, 1H), 3 49 (s, 3H), 3 3 (m, 1H), 3 03 (m, 2H)

Пример 40 соединение 40



Это соединение получают способом, аналогичным, способу получения соединения 10, исходя из имина 36 и сложного тиоэфира 4 Бензоилхлоридом заменяют 4-бифенилкарбонилхлорид на стадии ацилирования β -лактама Конечный продукт 40 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой ($\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$, 0,1% ТФК, и лиофилизируют ^1H NMR ($\text{DMSO} - d_6$, d) 9 23 (s, 2H), 9 05 (s, 2H), 8 97 (s, 2H), 7 28 - 7 8 (m, 16H), 5 35 (t, 1H), 3 42 (s, 3H), 3 31 (m, 1H), 2 89 (dd, 1H), 2 6 (dd, 1H)

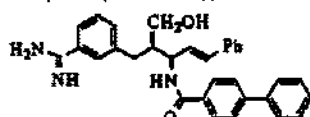
Пример 41 соединение 41



К перемешиваемому раствору карбоновой кислоты 9 (980мг, 2ммоль) и триэтиламина (0,44мл, 3,2ммоль) в сухом ТГФ в атмосфере азота при 0°C добавляют изо-бутилхлорформат (0,39мл, 3ммоль) по каплям Через 15 минут прикалывают раствор боргидрида натрия (153мг, 4ммоль в 5мл воды) Полученной смеси дают нагреться до комнатной температуры Через 1 час большую часть ТГФ удаляют в вакууме Затем добавляют воду, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом Объединенные экстракты сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют Сырой продукт очищают хроматографически (элюент = 35% EtAc - гексаны) до получения 720мг (76%) спирта 41

^1H NMR (CDCl_3 , d) 7 92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7 2 - 7 72 (m, 16H), 6 67 (d, J = 15 5 Hz, 1H), 6 27 (dd, J = 15 5, 7 8 Hz, 1H), 4 94 (m, 1H), 3 88 (m, 1H), 3 5 (m, 1H), 3 12 (m, 1H), 2 82 - 3 03 (m, 2H), 1 95 (m, 1H)

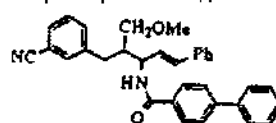
Пример 42 соединение 42



К перемешиваемому раствору спирта 41 (106мг, 0,22ммоль) в 3мл сухого MeOH при ком-

натной температуре добавляют молекулярные сита (примерно 50мг) Затем в течение примерно 2 минут барботируют газообразный HCl Полученную смесь оставляют при перемешивании в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрируют в атмосфере потока азота Затем добавляют к остатку раствор NH_3 в MeOH (3мл 7N раствора) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 часа, оставляют охлаждаться, и растворитель удаляют в вакууме Полученный остаток очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой ($\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$, 0,1% ТФК, 40 - 100 градиент), и фракции, содержащие продукт, лиофилизируют до получения 29мг (22%) продукта 42 в виде трифторацетатной соли

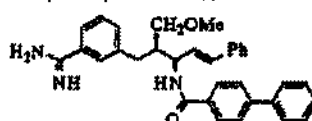
Пример 43 соединение 43



К перемешиваемому раствору спиртового соединения (88мг, 0,2мл) в 2мл смеси 2 : 1 ТГФ : DMF в атмосфере азота при 0°C добавляют NaH (15мг 80% дисперсии, 0,4ммоль) Через 15 минут добавляют метилиодид (0,02мл, 0,3ммоль), и полученной смеси дают нагреться до комнатной температуры Через 2 часа полученную смесь гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия Большую часть ТГФ удаляют в вакууме, а остаток разбавляют водой и экстрагируют CH_2Cl_2 Объединенные экстракты сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют Сырой продукт обрабатывают хроматографически (элюент = 35% EtAc - гексаны) до получения 21мг (23%) продукта 43 вместе с 34мг выделенного спирта 41

^1H NMR (CDCl_3 , d) 7 93 (d, J = 9 3 Hz, 2H), 7 15 - 7 83 (m, 16H), 6 57 (d, J = 15 8 Hz, 1H), 6 22 (dd, J = 15 8, 6 8 Hz, 1H), 5 (m, 1H), 3 75 (m, 1H), 3 42 (s, 3H), 3 27 (m, 1H), 2 87 - 3 03 (m, 2H), 2 12 (m, 1H)

Пример 44 соединение 44

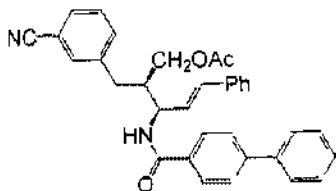


В перемешиваемый раствор соединения 43 (20мг, 0,04ммоль) в 1,5мл смеси 2 : 1 пиридин : Et_3N барботируют H_2S в течение примерно 1 минуты Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрируют в атмосфере потока азота, и затем помещают в 2мл CH_2Cl_2 Добавляют метилиодид, и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа Растворитель удаляют в вакууме, остаток помещают в 2мл MeOH и добавляют MnO_2 (30мг) Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, а затем оставляют охлаждаться Затем растворитель удаляют в вакууме, а остаток очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой ($\text{CH}_3\text{CN} - \text{H}_2\text{O}$, 0,1% ТФК, 40 - до 100% градиент CH_3CN), и фракции, содержащие продукт, лиофилизируют до получения 13мг (51%) продукта 44 в виде трифторацетатной соли

^1H NMR ($\text{MeOH} - d_4$, d) 8 47 (d, J = 7 9 Hz, 1H), 7 95

(d, J = 8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.17 - 7.73 (m, 14H), 6.55 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 4.77 (m, 1H), 3.7 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 3 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 2.35 (m, 1H)

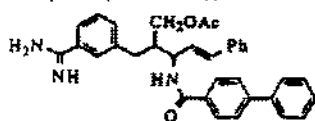
Пример 45 соединение 45



Смесь спирта 41 (480мг, 1ммоль), пиридина (0,40мл, 4,9ммоль) и уксусного ангидрида (0,12мл, 1,2ммоль) перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. На следующий день добавляют 3 капли пиридина и уксусного ангидрида. На следующий день оказывается, что реакция не завершена, и поэтому добавляют 4мг DMAP. Через 1 час реакция завершается (по данным ТСХ). Полученную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и промывают 0,1н раствором HCl. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют до получения 520мг соединения 45.

^1H NMR (CDCl_3 , d) 7.98 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.17 - 7.50 (m, 12H), 6.94 (d, 1H), 6.55 (d, J = 18 Hz, 1H), 6.21 (dd, J = 18, 5 Hz, 1H), 5.1 (m, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 2.68 - 2.97 (m, 2H), 2.51 (m, 1H)

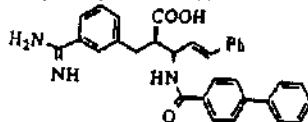
Пример 46 соединение 46



Соединение 45 превращают в соответствующий амидин 46, используя сероводород/метилюидид аммонийацетат в последовательности, описанной для превращения 43 в 44. Продукт 46 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, и выделяют в виде трифторацетатной соли.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, d) 9.31 (s, 2H), 8.97 (s, 2H), 8.7 (d, 1H), 7.18 - 8 (m, 18H), 6.6 (d, J = 18 Hz, 1H), 6.40 (dd, J = 18, 6 Hz, 1H), 4.83 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.95 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.93 (s, 3H)

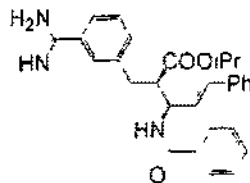
Пример 47 соединение 47



Карбоновую кислоту 9 превращают в соответствующий амидин 47, используя сероводород/метилюидид аммонийацетат в последовательности, описанной для превращения 43 в 44. Продукт 47 выделяют с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой в виде трифторацетатной соли.

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, d) 8 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.22 - 7.77 (m, 14H), 6.73 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.4 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.08 - 3.45 (m, 3H)

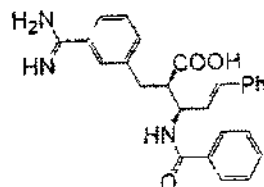
Пример 49 соединение 49



К перемешиваемому раствору карбоновой кислоты 48 (120мг, 0,29ммоль) в 5мл сухого CH_2Cl_2 в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют триэтиламин (0,05мл, 0,38ммоль). Прикалывают изо-пропилхлорформат (0,38мл 1 М раствора в толуоле). Через 30 минут добавляют DMAP (18мг, 0,15ммоль), и полученную смесь перемешивают в течение 1,5 часов при комнатной температуре. Затем полученную смесь разбавляют CH_2Cl_2 и промывают 1н HCl. Затем органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт обрабатывают хроматографически (элюент 40% EtAc - гексаны) до получения 44мг (33%) соответствующего изопропилового эфира. Затем это соединение превращают в соответствующий амидин 49, используя сероводород метилиодид аммонийацетат по схеме, представленной для превращения 43 в 44. Продукт 49 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой и выделяют в виде трифторацетатной соли.

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, d) 8.6 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.16 - 7.7 (m, 12H), 6.69 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6 Hz, 3H)

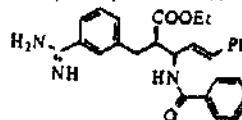
Пример 50 соединение 50



Это соединение получают путем превращения 48 в соответствующий амидин, используя сероводород метилиодид аммонийацетат в последовательности, описанной для превращения 43 в 44. Продукт 50 очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, и выделяют в виде трифторацетатной соли.

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$, d) 8.6 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.16 - 7.7 (m, 12H), 6.69 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6 Hz, 3H), 0.97 (d, J = 6 Hz, 3H)

Пример 51 соединение 51

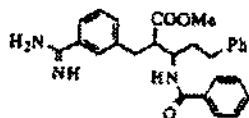


В перемешиваемый раствор карбоновой кислоты 50 (96мг, 0,18ммоль) в 3мл EtOH при комнатной температуре барботируют HCl примерно в течение 3 минут. Полученную смесь перемешивают в течение 7 часов при комнатной температуре, а затем хранят в холодильнике (0°C) в течение уикэнда. Растворитель удаляют в вакууме, а оста-

ток очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой. Продукт 51 выделяют в виде его трифторацетатной соли.

^1H NMR (MeOH - d_4 , d) 8.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.16 - 7.68 (m, 12H), 6.68 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 6.32 (dd, J = 15.8, 7.9 Hz, 1H), 5 (m, 1H), 4.02 (q, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.05 (t, 3H).

Пример 52 соединение 52



Смесь соединения II и 10% Pd/C (25мг) в EtAc (2мл) EtOH (5мл) гидрируют при 45 при (3,164кг/см²) в течение 19 часов при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют через слой целита, а полученный фильтрат концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN - H₂O, 0,1% ТФК, 10 - 100% CH₃CN градиент), и фракции, содержащие продукт, психофизируют до получения 21мг соединения 52.

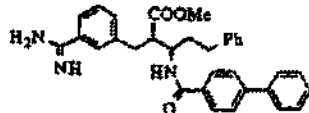
^1H NMR (MeOH - d_4 , d) 8.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.43 - 7.65 (m, 7H), 7.09 - 7.27 (m, 5H), 4.35 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.95 - 3.15 (m, 3H), 2.54 - 2.75 (m, 2H), 1.93 (m, 2H).

Разделение соединения 0

Рацемическую смесь соединения 10 (примерно 650мг, отдельный диастереоизомер с предполагаемой син-стереохимией) разделяют на два энантиомера 53 (позже выходящий изомер) и 54 (выходящий раньше изомер), используя препаративную ВЭЖХ (колонка Chiralpak AD, 50мм внутр. Диаметр к 500мм, 15мк). Мобильная фаза гептан (А) с 0,1% ТФК и изопропанол (В) с 0,1% ТФК, изократично 20% А, 80% В (поток = 200мл/минуту). Выходящий позже изомер выделяют концентрированием в вакууме. Выход составляет 180мг % ее энантиомера 53, как обнаружено, составляет 100% по данным аналитической ВЭЖХ (Chiralpak AD). ^1H ЯМР спектры для соединений 53 и 54 идентичны.

^1H NMR (DMSO - d_6 , d) 8.7 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 9 Hz, 2H), 7.75 - 7.21 (m, 14H), 6.67 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 6.4 (dd, J = 16.1, 7.8 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 16.1, 7.8 Hz, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 3.05 - 2.88 (m, 2H).

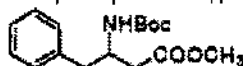
Пример 55 соединение 55



Гидрирование соединения 53 (выходящий позже энантиомер) осуществляют как и для соединения 52 ранее, за исключением того, что этилацетат опускают. Полученный продукт очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN - H₂O, 0,1% ТФК, 40 - 100% CH₃CN), и продукт 55 выделяют в виде его трифторацетатной соли.

^1H NMR (MeOH - d_4 , d) 8.3 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.07 - 7.8 (m, 16H), 4.37 (m, 1H), 3.6 (s, 3H), 2.97 - 3.17 (m, 3H), 2.57 - 2.77 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).

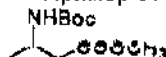
Пример 56 соединение 56



К раствору N- α -Boc-D-фенилаланин (38ммоль) в 80мл сухого тетрагидрофурана добавляют N-метилморфолин (38ммоль) одной порцией, а затем изобутилпорформат (38ммоль) таким же образом, при -20°C. Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут при -20°C, а затем фильтруют в заранее подготовленный раствор диазометана (примерно 70ммоль) при 0°C. Полученный раствор оставляют выстаиваться при 0°C в течение 20 минут. Избыток диазометана разлагают, прикалывая ледяную уксусную кислоту и растворители удаляют в вакууме.

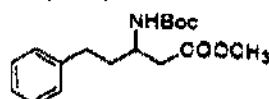
Полученное масло растворяют в 150мл сухого метанола. Раствор бензоата серебра (8 шлюлей) в 17мл триэтиламина медленно добавляют при перемешивании при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь черного цвета перемешивают в течение 45 минут при комнатной температуре, метанол удаляют в вакууме, а остаток помещают в 700мл этилацетата. Полученную смесь фильтруют через целит, и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (150мл x 3), водой (150мл x 1), 1н бисульфатом калия (150мл x 3) и рассолом (150мл x 1). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают с помощью флеш-хроматографии (3 - 1 гексаны этилацетат).

Пример 57 соединение 57



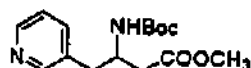
Соединение 57 получают по способу получения 56, используя N- α -Boc-D-аланин.

Пример 58 соединение 58



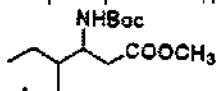
Соединение 58 получают, используя способ получения соединения 56, используя N- α -Boc-D-гомофенилаланин.

Пример 59 соединение 59



Соединение 59 получают, используя способ получения соединения 56, используя N- α -Boc-D-3-пиридилаланин.

Пример 60 соединение 60



Соединение 60 получают, используя способ получения соединения 56, используя N- α -Boc-D-изолейцин.

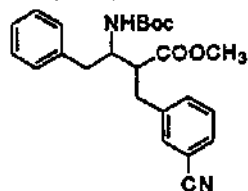
Пример 61 соединение 61



Соединение 61 получают, используя способ

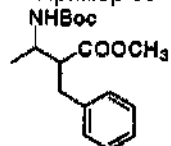
получения соединения 56, используя N- α -Boc-D-циклогексилаланин

Пример 62 соединение 62



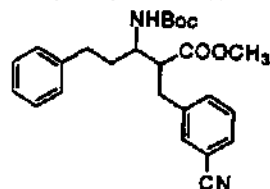
Раствор соединения 56 (11ммоль) в 70мл сухого тетрагидрофурана охлаждают до -78°C , и через шприц добавляют раствор литийгексаметилдисилазана в тетрагидрофуране (33ммоль) с такой скоростью, чтобы температура не повышалась выше -80°C . Реакционную смесь нагревают до -25°C в течение 40 минут, и снова охлаждают до -78°C . Через шприц добавляют раствор 3-цианобензилбромида (27ммоль) в 20мл тетрагидрофурана с такой скоростью, чтобы температура не повышалась выше примерно -60°C . Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры, и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют 125мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, и тетрагидрофуран удаляют в вакууме. Оставшийся материал разделяют между 500мл этилацетата и 150мл насыщенного бикарбоната натрия. Затем органическую фазу промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 x 100мл) и рассолом. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток тщательно растирают с 40мл смеси 4 : 1 гексаны : этилацетат. Твердый материал отфильтровывают и сливают. Полученный фильтрат, содержащий целевой продукт, концентрируют в вакууме.

Пример 63 соединение 63



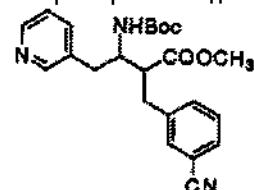
Соединение 63 получают, используя способ получения соединения 62, используя продукт, полученный в примере 57.

Пример 64 соединение 64



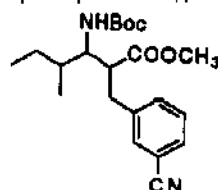
Соединение 64 получают, используя способ получения соединения 62, используя продукт, полученный в примере 58.

Пример 65 соединение 65



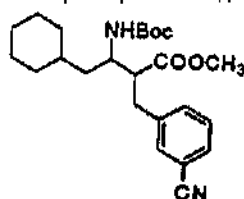
Соединение 65 получают, используя способ получения соединения 62, используя продукт, полученный в примере 59.

Пример 66 соединение 66



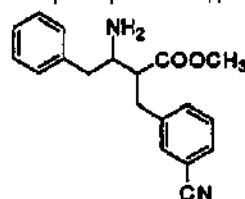
Соединение 66 получают, используя способ получения соединения 62, используя продукт, полученный в примере 60.

Пример 67 соединение 67



Соединение 67 получают, используя способ получения соединения 62, используя продукт, полученный в примере 61.

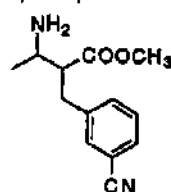
Пример 68 соединение 68



К раствору соединения 62 (5ммоль) в 60мл метилхлорида добавляют 20мл трифторуксусной кислоты, по каплям при 0°C . Полученный раствор перемешивают в течение 2 часов при 0°C . Растворители удаляют в вакууме, а остаток очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиент от 30% до 70% ацетонитрила в воде, содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты.

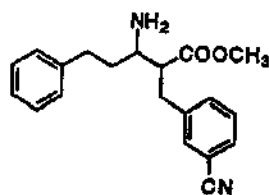
Ацетонитрил удаляют в вакууме, а оставшийся материал разделяют между насыщенным раствором бикарбоната натрия и этилацетатом. Водный слой экстрагируют дважды этилацетатом, и объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме.

Пример 69 соединение 69



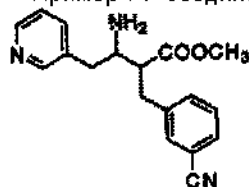
Соединение 69 получают по способу получения, описанному в примере 68, используя продукт, полученный в примере 63.

Пример 70 соединение 70



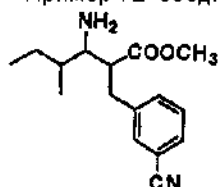
Соединение 70 получают по способу, описанному в примере 68, используя продукт, полученный в примере 64

Пример 71 соединение 71



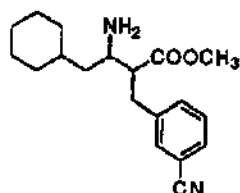
Соединение 71 получают по способу, описанному в примере 68, используя продукт, полученный в примере 65

Пример 72 соединение 72



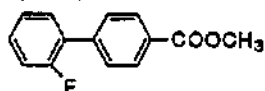
Соединение 72 получают по способу, описанному в примере 68, используя продукт, полученный в примере 66

Пример 73 соединение 73



Соединение 73 получают по способу, описанному в примере 68, используя продукт, полученный в примере 67

Пример 74 соединение 74



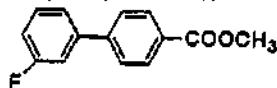
Раствор А К раствору 11,8мл н-бутиллития в гексанах (19ммоль) в 13мл тетрагидрофурана добавляют раствор 1-бром-2-фторбензола (19ммоль) в 2мл тетрагидрофурана, прикалывая через шприц при -78°C Перемешивание при -78°C продолжается в течение 1 часа Раствор хлористого цинка (19ммоль) в 38мл тетрагидрофурана добавляют за 2 минуты при -78°C Полученному раствору дают нагреться до комнатной температуры за 40 минут

Раствор В К раствору бис(трифенилфосфин)палладийдихлорида (1ммоль) в 11мл тетрагидрофурана добавляют диизобутиллаптоминийгидрид (1ммоль) в виде раствора в гексанах, при комнатной температуре, а затем метилиodobenzoat (16ммоль) одной порцией при комнатной температуре

Раствор А добавляют к раствору В, и реакци-

онную смесь оставляют при перемешивании при комнатной температуре на ночь Реакционную смесь разбавляют 300мл диэтилового эфира и промывают 1н соляной кислотой (3 x 75мл) и раствором Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме

Пример 75 соединение 75



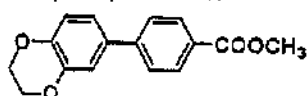
Соединение 75 получают по способу, описанному для соединения 74, используя 1-бром-3-фторбензол при получении раствора А

Пример 76 соединение 76



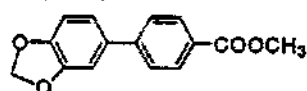
Соединение 76 получают по способу, описанному для получения соединения 74, используя 1-бром-4-фторбензол при получении раствора А

Пример 77 соединение 77



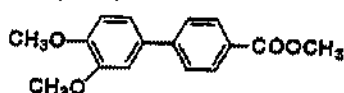
Соединение 77 получают по способу, описанному в примере 74, используя 3,4-этилендиоксифторбензол при получении раствора А

Пример 78 соединение 78



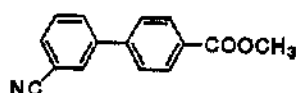
Соединение 78 получают по способу, описанному в примере 74, используя 3,4-метилendioксифторбензол при получении раствора А

Пример 79 соединение 79



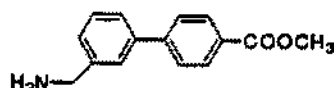
Соединение 79 получают по способу, описанному в примере 74, используя 3,4-диметоксифторбензол при получении раствора А

Пример 80 соединение 80



Соединение 80 получают по способу, описанному в примере 74, используя 3-цианобромбензол при получении раствора А

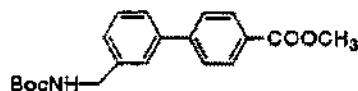
Пример 81 соединение 81



Газообразный аммиак барботируют в суспензию соединения 80 (24ммоль) в 200мл метанола в течение 5 минут К полученному раствору добавляют родий на окиси алюминия (5г), и полученную суспензию встряхивают при положительном давлении водорода в течение 36 часов Катализатор

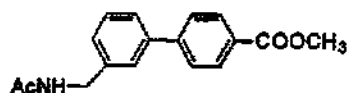
отфильтровывают, и метанол удаляют в вакууме до получения масла, которое тщательно растирают с эфиром и фильтруют

Пример 82 соединение 82



Раствор соединения 81 (15,4ммоль), триэтиламина (17ммоль), ди-трет-бутилдикarbonата (15,4ммоль) и 4-диметиламинопиридина (1,5ммоль) в 60 диметилформамида перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Этот раствор разбавляют 800мл этилацетата, и промывают 1н соляной кислотой (3 x 150мл) и рассолом. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают с помощью флеш-хроматографии (3-2 гексаны этилацетат)

Пример 83 соединение 83



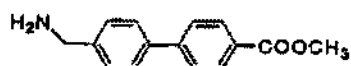
Раствор соединения 81 (2ммоль), уксусного ангидрида (8ммоль) и диметиламинопиридина (0,2ммоль) в 20мл пиридина перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 200мл 5% соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом (3 x 200мл). Объединенные органические экстракты сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме, и очищают с помощью флеш-хроматографии (3-1 гексаны этилацетат)

Пример 84 соединение 84



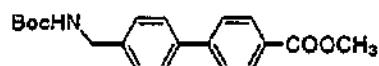
Соединение 84 получают по способу, описанному для соединения 74, используя 4-цианобромбензол при получении раствора А

Пример 85 соединение 85



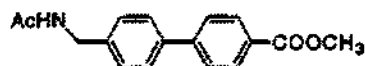
Соединение 85 получают по способу, описанному для соединения 81, используя продукт, полученный в примере 84

Пример 86 соединение 86



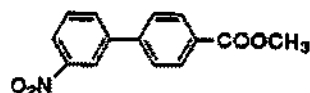
Соединение 86 получают по способу, описанному для соединения 82, используя продукт, полученный в примере 85

Пример 87 соединение 87



Соединение 87 получают по способу, описанному для соединения 83, используя продукт, полученный в примере 85

Пример 88 соединение 88



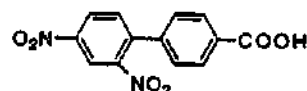
К раствору метилкумалата (6,5ммоль) и 3-нитростирола (32,5ммоль) в 30мл мета-ксилола добавляют 10% палладий на угле (2,5г) в одной порции. Реакционную смесь нагревают при 140°C в течение ночи. После охлаждения реакционную смесь фильтруют через целит, и полученный фильтрат концентрируют в вакууме. Полученную суспензию тщательно растирают со смесью 3-1 гексаны этилацетат. Твердую часть, которая представляет целевой продукт, отфильтровывают

Пример 89 соединение 89



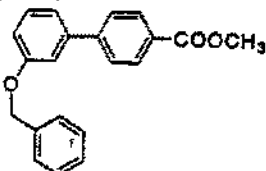
Соединение 89 получают, используя способ получения, соединения 88, используя 4-нитростирол

Пример 90 соединение 90



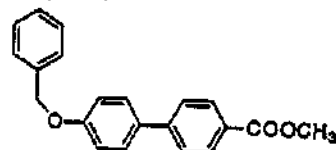
В колбу, содержащую 100мл дымящейся азотной кислоты, добавляют порциями 20ммоль 4-бифенилкарбоновой кислоты при 0°C. Перемешивание продолжают 15 минут при 0°C. Медленно добавляют 100мл воды и собирают фильтрат, и перекристаллизовывают его из этанола

Пример 91 соединение 91



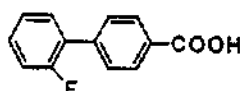
Соединение 91 получают по способу получения соединения 74, используя 3-бензилоксибромбензол при получении раствора А

Пример 92 соединение 92



Соединение 92 получают по способу получения соединения 74, используя 4-бензилоксибромбензол при получении раствора А

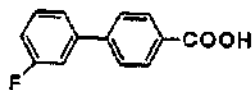
Пример 93 соединение 93



К суспензии соединения 74 (1,6ммоль) в 10мл метанола и 20мл тетрагидрофурана добавляют 10мл 2н раствора гидроксида натрия по каплям при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Органические растворители удаляют в вакууме, а остаток разбавляют 20мл воды, и доводят до pH 2 с помощью 1н соляной кислоты

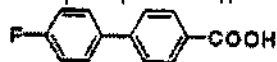
Твердую часть отфильтровывают и сушат в вакууме

Пример 94 соединение 94



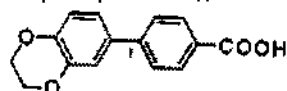
Соединение 94 получают по способу, описанному для получения соединения 93, используя продукт, полученный в примере 75

Пример 95 соединение 95



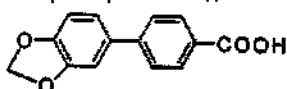
Соединение 95 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 76

Пример 96 соединение 96



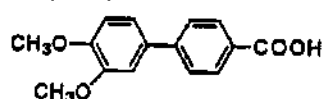
Соединение 96 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 77

Пример 97 соединение 97



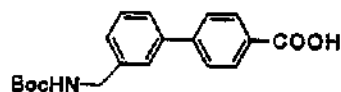
Соединение 97 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 78

Пример 98 соединение 98



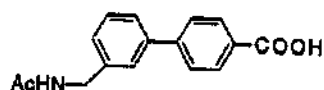
Соединение 98 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 79

Пример 99 соединение 99



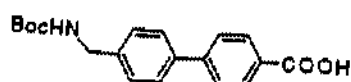
Соединение 99 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 82

Пример 100 соединение 100



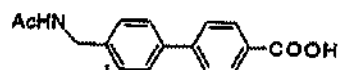
Соединение 100 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 83

Пример 101 соединение 101



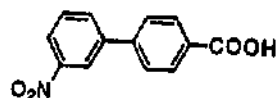
Соединение 101 получают по способу, описанному для получения соединения 93, используя продукт, полученный в примере 86

Пример 102 соединение 102



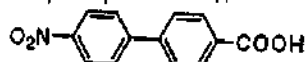
Соединение 102 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 87

Пример 103 соединение 103



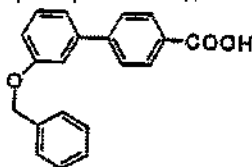
Соединение 103 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 88

Пример 104 соединение 104



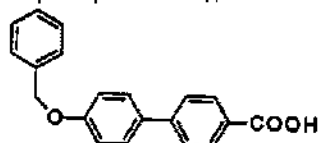
Соединение 104 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 89

Пример 105 соединение 105



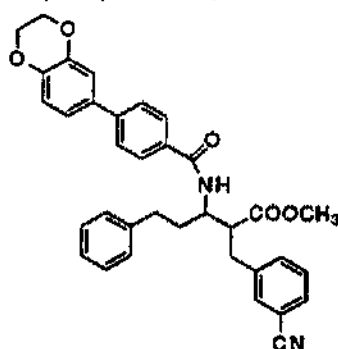
Соединение 105 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 91

Пример 106 соединение 106



Соединение 106 получают по способу, описанному для соединения 93, используя продукт, полученный в примере 90

Пример 107 соединение 107



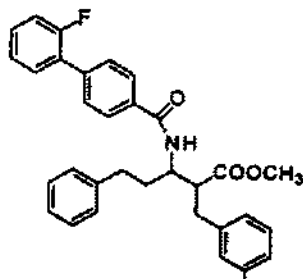
К раствору соединения 96 (2ммоль) в 10мл ДМФ добавляют диизопропилэтиламин (2ммоль) одной порцией при комнатной температуре, а затем

2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуронийтетрафторборат (2ммоль) аналогичным образом. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 минут при комнатной температуре и добавляют раствор Соединения 70 (2ммоль) в 15мл диметилформамида одной порцией. Перемешивание продолжают в течение но-

чи при комнатной температуре

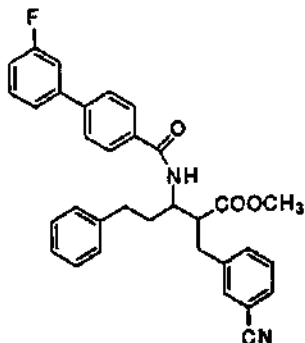
Реакционную смесь разбавляют 300мл этил-ацетата и промывают последовательно 1н соляной кислотой (3 x 75мл), водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 x 75мл) и рассолом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме

Пример 108 соединение 108



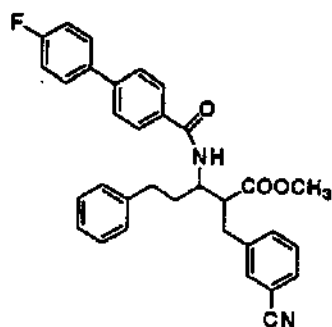
Соединение 108 получают, используя способ, описанный для соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 93

Пример 109 соединение 109



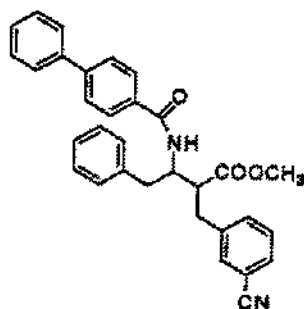
Соединение 109 получают, используя процедуру, описанную для соединения 107, и заменяя соединение 96 соединением 94

Пример 110 соединение 110



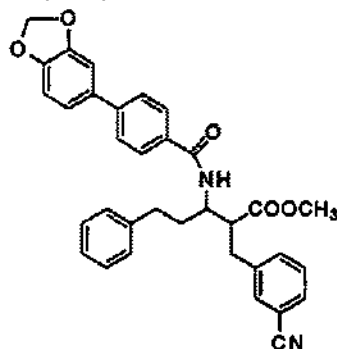
Соединение 110 получают, используя процедуру, описанную для соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 95

Пример 111 соединение 111



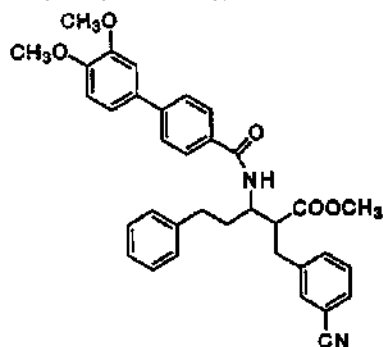
Соединение 111 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 4-бифенилкарбоновой кислотой, заменяя соединение 70 соединением 88

Пример 112 соединение 112



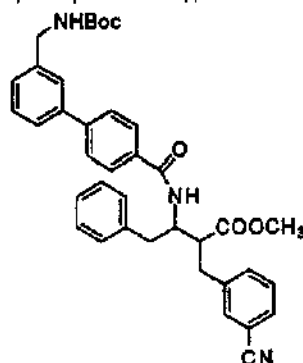
Соединение 112 получают по способу получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 97

Пример 113 соединение 113



Соединение 113 получают по способу получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 98

Пример 114 соединение 114



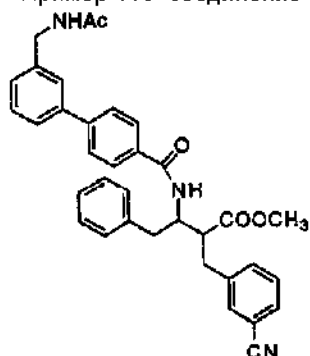
57

46821

58

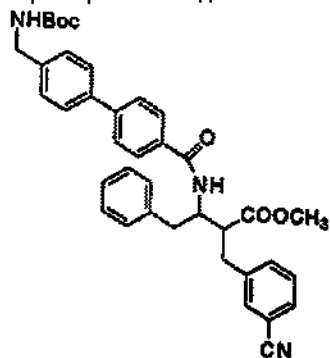
Соединение 114 получают, используя способ получения соединения 107, и заменяя соединение 96 соединением 99, и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 115 соединение 115



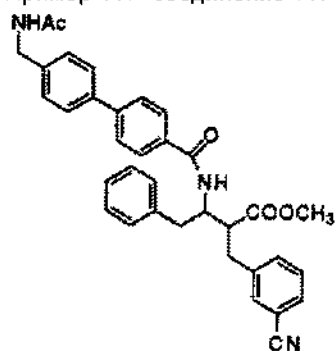
Соединение 115 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 100, и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 116 соединение 116



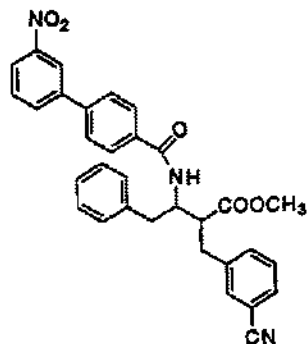
Соединение 116 получают по способу получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 101 и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 117 соединение 117



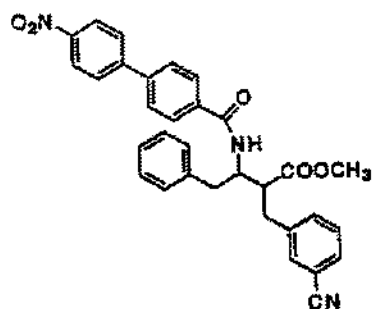
Соединение 117 получают по способу получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 102, и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 118 соединение 118



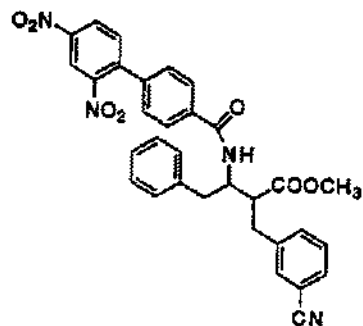
Соединение 118 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 103, и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 119 соединение 119



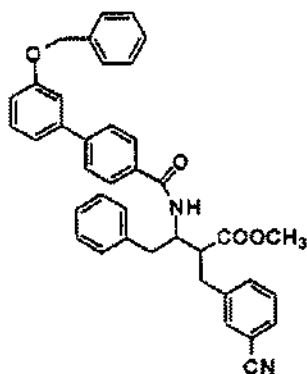
Соединение 119 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 104, и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 120 соединение 120



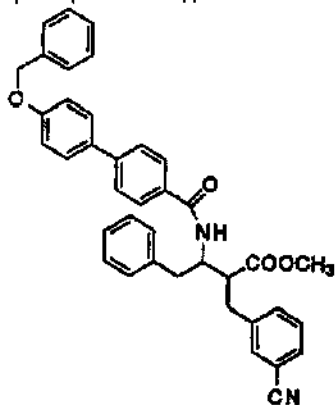
Соединение 120 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 90, и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 121 соединение 121



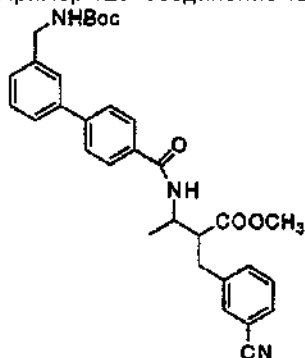
Соединение 121 получают по способу получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 105, и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 122 соединение 122



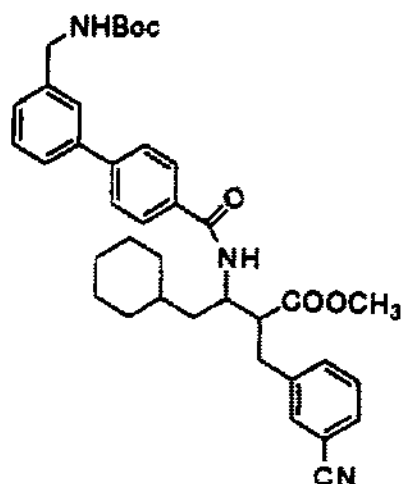
Соединение 122 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 106, и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 123 соединение 123



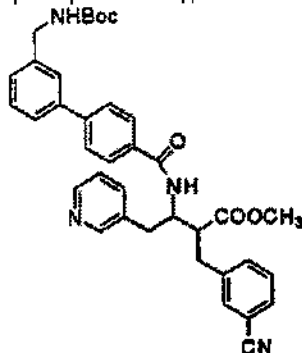
Соединение 123 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 99, и заменяя соединение 70 соединением 68

Пример 124 соединение 124



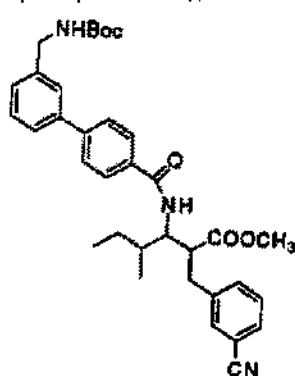
Соединение 124 получают, используя способ, описанный для соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 99, и заменяя соединение 70 соединением 73

Пример 125 соединение 125



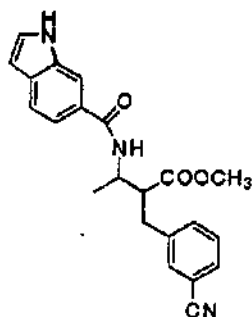
Соединение 125 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 99, и заменяя соединение 70 соединением 71

Пример 126 соединение 126



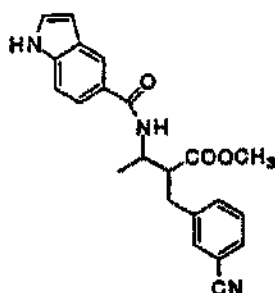
Соединение 126 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 соединением 99, и заменяя соединение 70 соединением 72

Пример 127 соединение 127



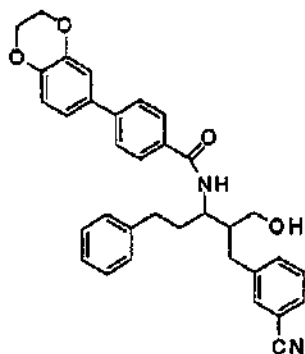
Соединение 127 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 индол-6-карбоновой кислотой, и заменяя соединение 70 соединением 69

Пример 128 соединение 128



Соединение 128 получают, используя способ получения соединения 107, заменяя соединение 96 индол-5-карбоновой кислотой, и заменяя соединение 70 соединением 69

Пример 129 соединение 129

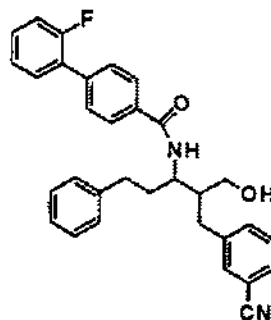


К раствору соединения 107 (1,2ммоль) в 10мл метанола и 10мл тетрагидрофурана добавляют 10мл 1н раствора гидроксида натрия по каплям при 0°C. Раствору дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 часа. Раствор охлаждают до 0°C и добавляют 1н соляную кислоту до достижения pH 7. Органический растворитель удаляют в вакууме, а остаток разбавляют 25мл воды. Добавляют 1н соляную кислоту до достижения pH 2, и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (3 x 75мл). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, и сушат в вакууме.

Кислоту (1,1ммоль) растворяют в 15мл тетрагидрофурана и охлаждают до -20°C. Добавляют N-метилморфолин (1,45ммоль) в одной пропорции, а затем добавляют по каплям через шприц

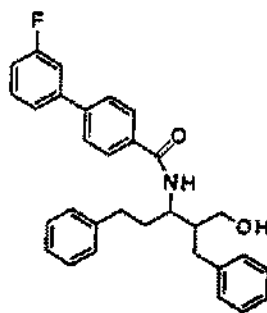
изобутилхлорформат (1,45ммоль). Реакционную смесь перемешивают при -20°C в течение 20 минут. Реакционную смесь фильтруют в раствор боргидрида натрия (11ммоль) в 20мл воды при 0°C. Перемешивание продолжают 1,5 часа при 0°C. Реакционную смесь разбавляют 300 мл этилацетата и промывают водой (3 x 100мл) и рассолом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Полученный спирт очищают с помощью флеш-хроматографии (2 x 3 этилацетат гексаны).

Пример 130 соединение 130



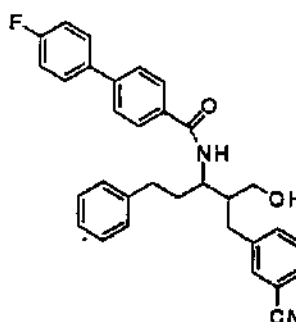
Соединение 130 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 108

Пример 131 соединение 131



Соединение 131 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 109

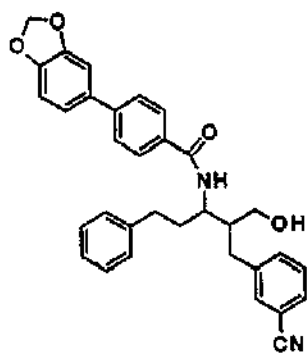
Пример 132 соединение 132



Соединение 132 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 110

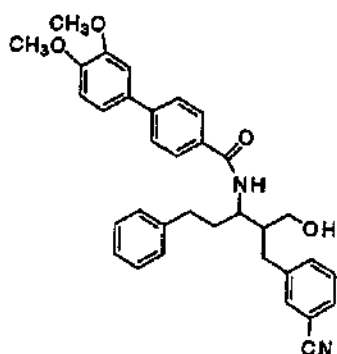
Пример 133 соединение 133

63



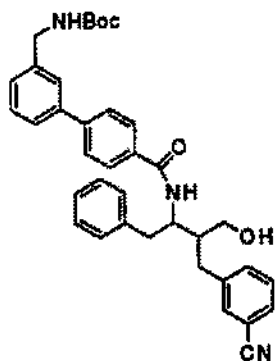
Соединение 133 получают по способу, описанному для соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 112

Пример 134 соединение 134



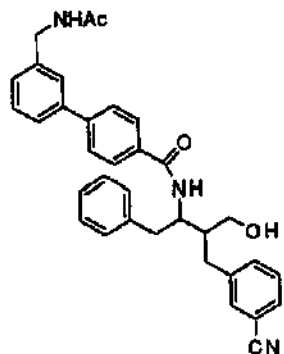
Соединение 134 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 113

Пример 135 соединение 135



Соединение 135 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 114

Пример 136 соединение 136

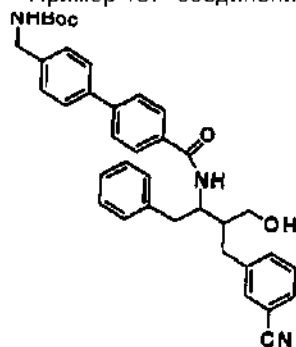


46821

64

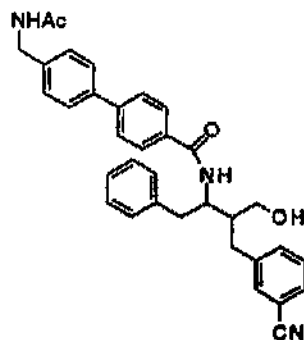
Соединение 136 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 115

Пример 137 соединение 137



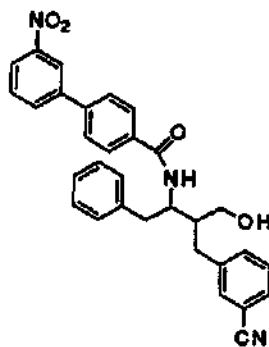
Соединение 137 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 116

Пример 138 соединение 138



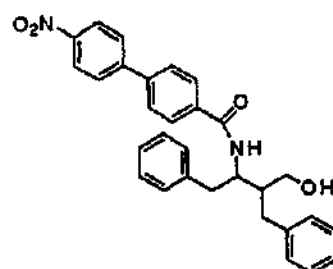
Соединение 138 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 117

Пример 139, соединение 139



Соединение 139 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 118

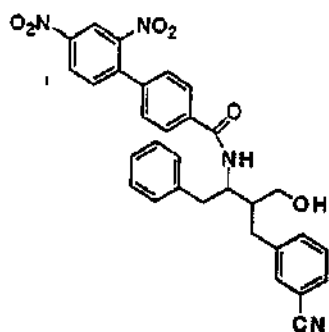
Пример 140 соединение 140



65

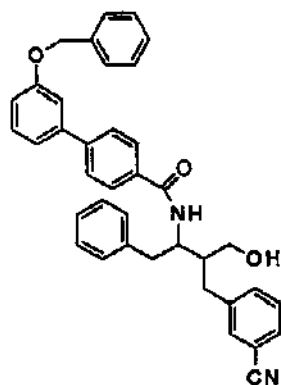
Соединение 140 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 119

Пример 141 соединение 141



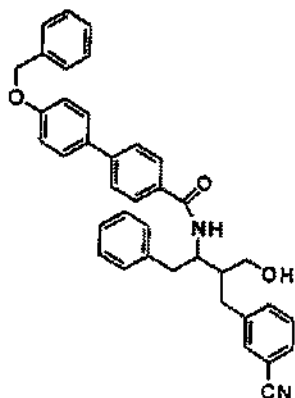
Соединение 141 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 120

Пример 142 соединение 142



Соединение 142 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 121

Пример 143 соединение 143

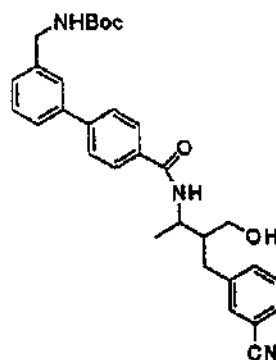


Соединение 143 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 122

Пример 144 соединение 144

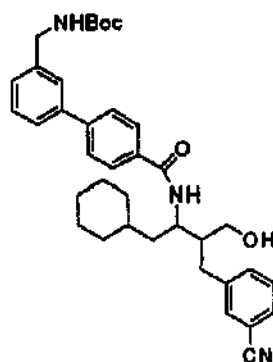
46821

66



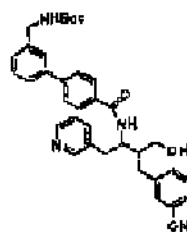
Соединение 144 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 123

Пример 145 соединение 145



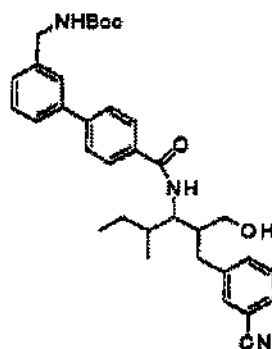
Соединение 145 получают, используя способ получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 124

Пример 146 соединение 146



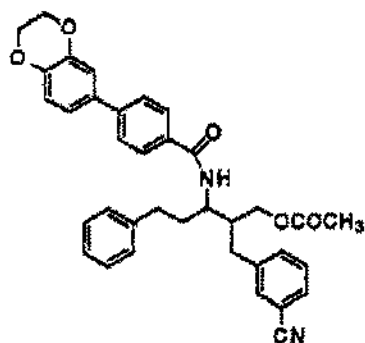
Соединение 146 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединений 107 соединением 125

Пример 147, соединение 147



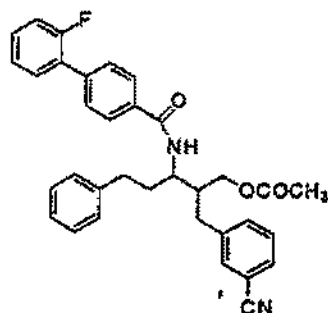
Соединение 147 получают по способу получения соединения 129, заменяя соединение 107 соединением 126

Пример 148 соединение 148



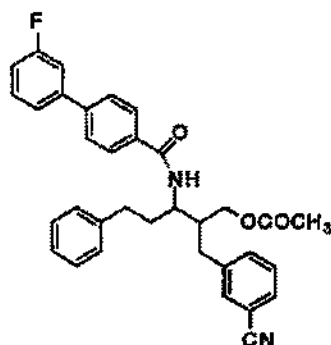
К раствору соединения 129 (0,5 ммоль) в 8 мл метиленхлорида добавляют пиридин (0,6 ммоль) одной порцией при 0°C. Также одной порцией добавляю уксусный ангидрид (0,6 ммоль), а затем таким же образом диметиламинопиридин. Реакционной смеси дают прогреться до комнатной температуры, и перемешивание продолжают в течение ночи. Реакционную смесь разделяют между 10 мл 0,1н соляной кислоты и 30 мл метиленхлорида. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют в вакууме.

Пример 149 соединение 149



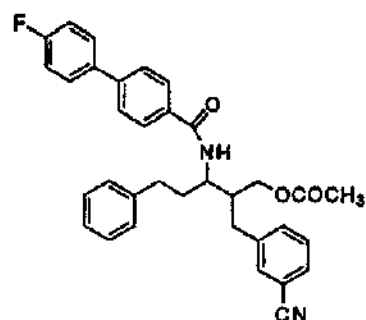
Соединение 149 получают по способу получения соединения 148, заменяя соединение 129 соединением 130.

Пример 150 соединение 150



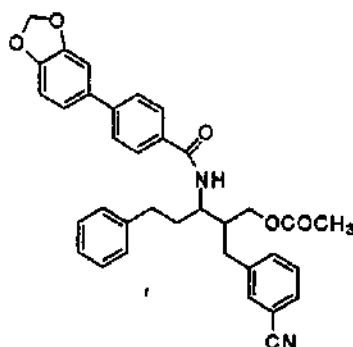
Соединение 150 получают по способу получения соединения 148, заменяя соединение 129 соединением 131.

Пример 151 соединение 151



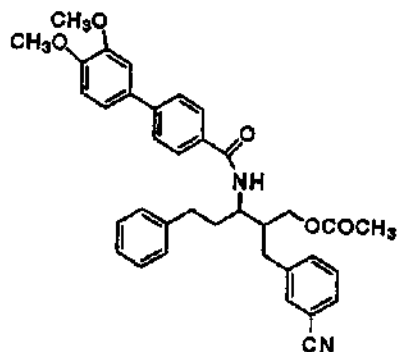
Соединение 151 получают по способу получения соединения 148, заменяя соединение 129 соединением 132.

Пример 152 соединение 152



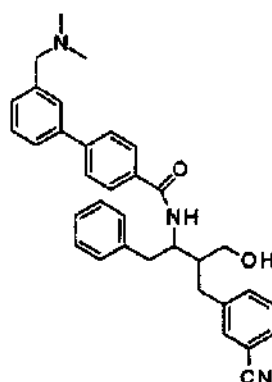
Соединение 152 получают по способу получения соединения 148, заменяя соединение 129 соединением 133.

Пример 153 соединение 153



Соединение 153 получают по способу получения соединения 148, заменяя соединение 129 соединением 134.

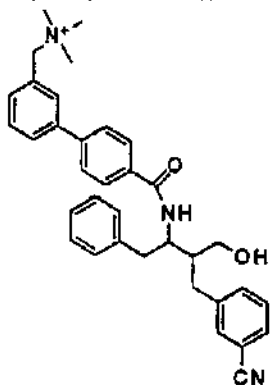
Пример 154 соединение 154



К раствору соединения 135 (1,1 ммоль) в 30 мл метилхлорида добавляют 10 мл трифторуксусной кислоты одной порцией при 0°C. Полученный раствор перемешивают в течение 3 часов при 0°C. Растворители удаляют в вакууме, а остаток разделяют между 10% водным бикарбонатом натрия и этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Свободный амин (1,1 ммоль) растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты и добавляют 11 ммоль параформальдегида одной порцией при комнатной температуре. Перемешивание продолжают в течение ночи при комнатной температуре.

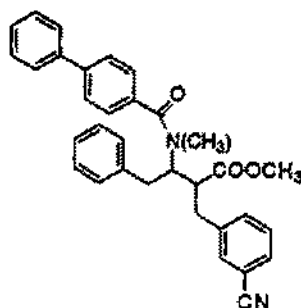
Реакционную смесь выливают в 50 мл охлажденного льдом 2N гидроксида натрия, и экстрагируют этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты вновь подвергают промывке водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме. Целевой продукт очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, используя градиент 20% до 100% ацетонитрила в воде, буферированной 0,1% трифторуксусной кислоты.

Пример 155 соединение 155



К раствору соединения 154 (0,5 ммоль) в 10 мл сухого ацетона добавляют метилиодид (большой избыток, 2 мл) одной порцией при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Растворители удаляют в вакууме до получения целевой соли тетраметиламмония.

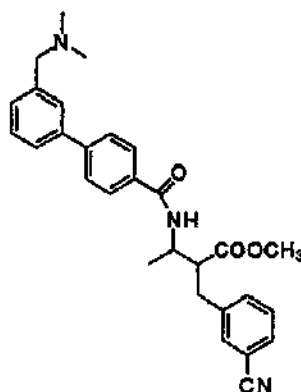
Пример 156 соединение 156



К раствору соединения 111 (0,8 ммоль) в 2 мл диметилформамида и 8 мл тетрагидрофурана добавляют гидрид натрия (1 ммоль) одной порцией при 0°C. Полученный раствор перемешивают в течение часа при 0°C, и добавляют метилиодид (большой избыток) одной порцией. Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную

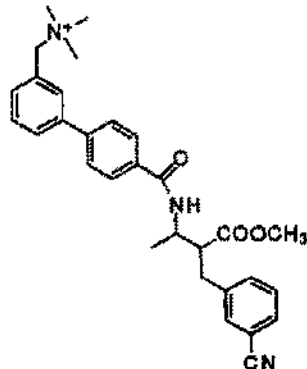
смесь выливают в 100 мл ледяной воды и экстрагируют этилацетатом (3 x 75 мл). Вновь осуществляют промывку водой объединенных органических экстрактов, сушат над сульфатом магния, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают с помощью флеш-хроматографии (1-2 этилацетат-гексаны).

Пример 157 соединение 157



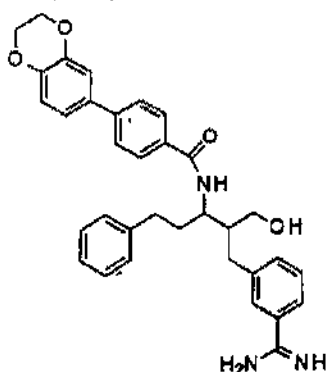
Соединение 157 получают по способу получения соединения 154, заменяя соединение 135 соединением 123.

Пример 158 соединение 158



Соединение 158 получают по способу получения соединения 155, исходя из соединения 157.

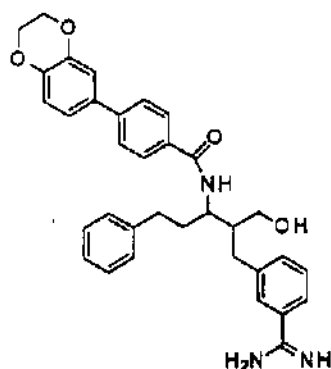
Пример 159a соединение 159



К раствору соединения 129 (1 ммоль) в 50 мл сухого метанола добавляют измельченные 3A молекулярные сита (примерно 1 г). Полученную смесь перемешивают в течение 10 минут при 0°C и газообразный хлористый водород барботируют через реакционную смесь в течение 10 минут при 0°C. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Газообразный азот барботируют через реак-

ционную смесь в течение 5 минут, и метанол удаляют в вакууме. Остаток сушат в вакууме для удаления всех следов хлористого водорода, затем снова смешивают с сухим метанолом (75мл). Полученную смесь охлаждают до 0°C, и газообразный аммиак барботируют через реакционную смесь в течение 10 минут. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры, затем нагревают при 80°C в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры через реакционную смесь барботируют газообразный азот в течение 5 минут, а затем эту смесь фильтруют через целит, концентрируют в вакууме и очищают с помощью ВЖХ с обращенной фазой, используя градиент от 20% до 80% ацетонитрила в воде, буферированной 0,1% трифторуксусной кислоты. Ацетонитрил удаляют в вакууме, а водную фазу лиофилизируют до получения целевого продукта в виде его соли трифторуксусной кислоты.

Пример 159в соединение 159



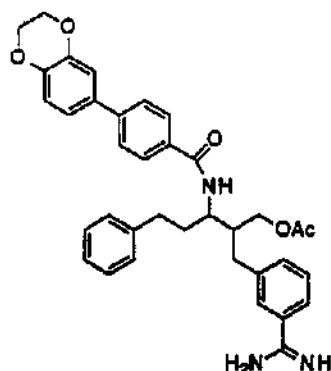
^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) δ 9.21 (s, 2H), 9.01 (s, 2H), 8.22 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.70 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.62 - 7.38 (m, 4H), 7.25 - 7.05 (m, 7H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.90-4.65 (m, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.65 - 2.45 (m, 2H), 2.08 - 1.75 (m, 3H).

Масс-спектр низкого разрешения (с бомбардировкой быстрыми атомами) рассчитано 591, найдено 592 ($M + H$) +

В раствор соединения 129 (1ммоль) в 20мл пиридина и 4мл триэтиламина барботируют сероводород в течение 10 минут при комнатной температуре. Этот раствор оставляют при перемешивании на ночь при комнатной температуре. Через реакционную смесь барботируют газообразный азот в течение 5 минут, и растворители удаляют в вакууме. Остаток сушат в вакууме, затем растворяют в 15мл сухого ацетона. К этому раствору добавляют 5мл метилиодида, и этот раствор нагревают при 50°C в течение 1 часа, затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 20мл метанола, и добавляют 2ммоль ацетата аммония одной порцией при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревают при 65°C в течение двух часов. После охлаждения метанол удаляют в вакууме, а остаток очищают с помощью ВЖХ с обращенной фазой, используя градиент от 20% до 80% ацетонитрила в воде, буферированной 0,1% трифторуксусной кислоты. Ацетонитрил удаляют в вакууме, а водную фазу лиофилизируют до получения целевого продукта в виде его соли трифторуксусной кислоты.

Нижеследующие соединения получены из соответствующих исходных материалов способом, практически аналогичным описанной выше процедуре.

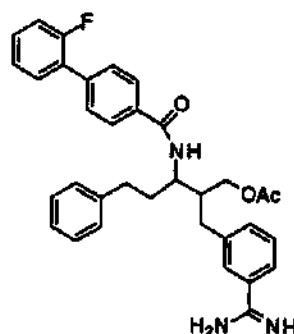
Пример 161



^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) δ 9.23 (s, 2H), 9.01 (s, 2H), 8.27 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.72 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.28 - 7.08 (m, 7H), 6.94 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.25 (s, 4H), 4.24 - 4.11 (m, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 2H), 2.86 (dd, 1H, $J = 6.0, 15.6$ Hz), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.87 (s, 3H).

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами, рассчитано 591, найдено 592 ($M + H$) +

Пример 162 соединение 162

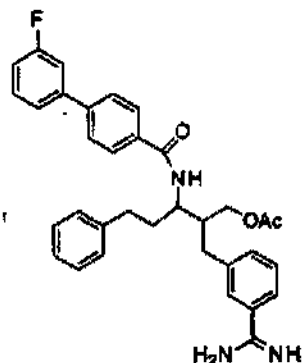


^1H NMR (300 MHz, d_6 DMSO) δ 9.21 (s, 2H), 9.01 (s, 2H), 8.22 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.85 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.70 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.62 - 7.38 (m, 4H), 7.25 - 7.05 (m, 7H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.90 - 4.65 (m, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.18 - 4.05 (m, 2H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.65 - 2.45 (m, 2H), 2.08 - 1.75 (m, 3H).

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами, рассчитано 591, найдено 592 ($M + H$) +

Пример 163 соединение 163

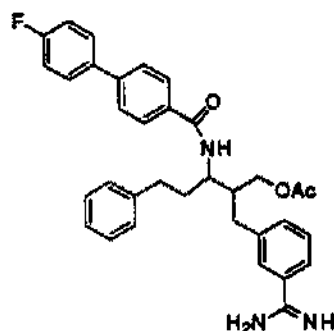
73



NMR 300 MHz, d6 DMSO, δ 9.23 (s, 2H), 9.09 (s, 2H), 8.83 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.97 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.65 - 7.35 (m, 7H), 7.28 - 7.05 (m, 6H), 4.26 - 4.10 (m, 1H), 4.05 - 3.83 (m, 2H), 2.87 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, 15.6 Hz), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.87 (s, 3H)

Масс-спектр с ионизацией распылением электронов рассчитано 551, найдено 552(M + H) +

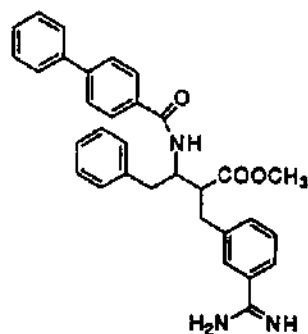
Пример 164 соединение 164



NMR 300 MHz, d6 DMSO, δ 9.22 (s, 2H), 9.02 (s, 2H), 8.32 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.96 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.81 - 7.65 (m, 4H), 7.65 - 7.40 (m, 4H), 7.38 - 7.05 (m, 7H), 4.25 - 4.10 (m, 1H), 4.05 - 3.85 (m, 2H), 2.87 (dd, 1H, $J = 6.0, 15.6$ Hz), 2.70 - 2.55 (m, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.35 - 2.20 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.89 (s, 3H)

Масс-спектр с ионизацией распылением электронов рассчитано 551 найдено 552(M + H) +

Пример 165 соединение 165



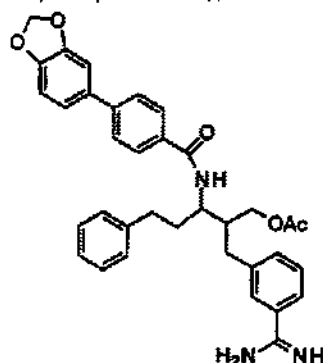
¹H NMR, 300 MHz, d6 DMSO, δ 9.25 (s, 2H), 9.18 (s, 2H), 8.35 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.80 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.73 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.68 (d, 2H, $J = 6.0$ Hz), 7.62 (br s, 2H), 7.55 - 7.31 (m, 5H), 7.25 - 7.03 (m, 5H), 4.65 - 4.45 (m, 1H), 3.53 (s, 3H), 3.20 - 2.82 (m, 5H)

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 505, найдено 508(M + H) +

46821

74

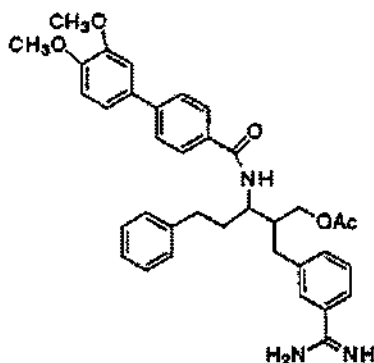
Пример 166 соединение 166



¹H NMR (300 MHz, d6 DMSO) δ 9.23 (s, 2H), 8.99 (s, 2H), 8.26 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.72 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.65 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 7.32 (d, 1H, $J = 2.4$ Hz), 7.28 - 7.08 (m, 6H), 7.02 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.07 (s, 2H), 4.25 - 4.12 (m, 1H), 4.06 - 3.85 (m, 2H), 2.85 (dd, 1H, $J = 6.0, 15.6$ Hz), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.53 - 2.43 (m, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.87 (s, 3H)

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами, рассчитано 557, найдено 558(M + H) +

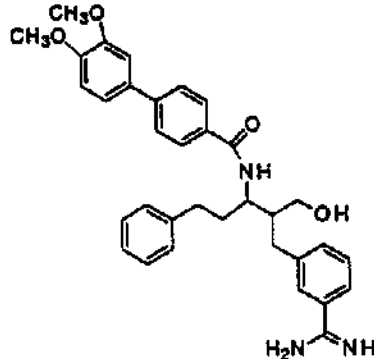
Пример 167



NMR 9.5 (s, 1H), 9.4 (s, 1H), 8.4 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.1 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.9 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.5-7.8 (m, 5H), 7.1 - 7.4 (m, 7H), 5.0 (m, 1H), 4.0 - 4.1 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 3 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 2.9-3.1 (m, 4H), 2.1 - 2.3 (m, 2H), 2.0 (s, 3H)

Масс-спектр рассчитано 594,3, найдено 594

Пример 168 соединение 168



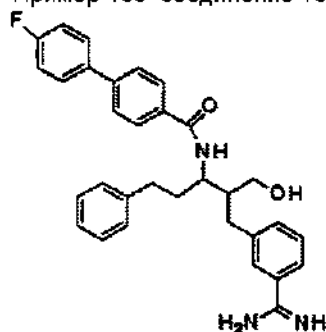
NMR 9.4 (s, 1H), 9.0 (s, 1H), 8.4 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.1 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.9 (d, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.5 - 7.8 (m, 5H), 7.1 - 7.4 (m, 7H), 5.0 (m, 1H), 4.0 - 4.1 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 3 (s, 3H), 3.6 (m, 1H), 2.9 - 3.1

75

(m, 4H), 2.1 - 2.3 (m, 2H)

Масс-спектр рассчитано 552,1, найдено 552

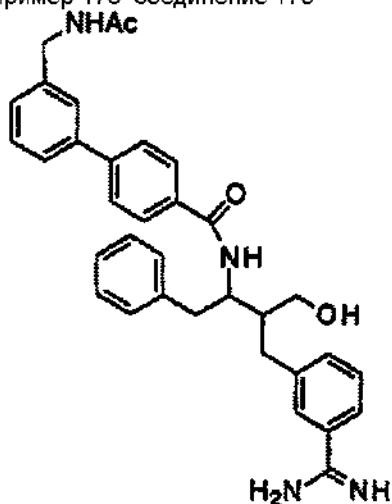
Пример 169 соединение 169



¹H NMR, 300 MHz, d6 DMSO, δ 9.22 (s, 2H), 9.11 (s, 2H), 7.92 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.80 - 7.65 (m, 4H), 7.62 - 7.40 (m, 4H), 7.37 - 7.01 (m, 7H), 4.85 - 4.65 (m, 1H), 4.22 - 4.02 (m, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 2H), 2.82 - 2.62 (m, 2H), 2.60 - 2.45 (m, 1H), 2.05 - 1.73 (m, 3H)

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами: рассчитано 509, найдено 510 (M + H)

Пример 170 соединение 170



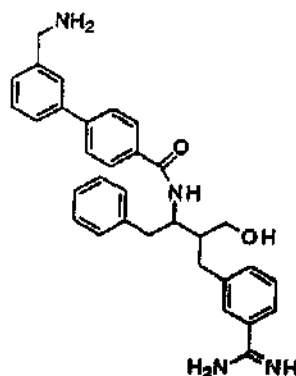
¹H NMR, 300 MHz, d6 DMSO, δ 8.5 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.8 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.7 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.1 - 7.6 (m, 11H), 4.5 (m, 1H), 4.4 (s, 2H), 4.0 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.7 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.0 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.9 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.0 (d, 1H, J = 7.0 Hz)

Масс-спектр M+H, рассчитано 549,2 найдено 549

Пример 171, соединение 171

46821

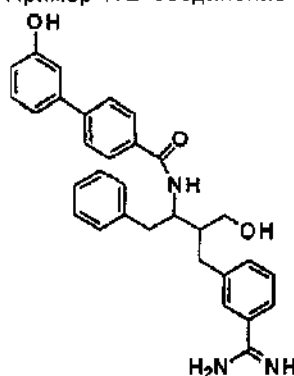
76



¹H NMR, 300 MHz, d6 DMSO, δ 8.5 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.75 - 7.9 (m, 6H), 7.4 - 7.7 (m, 6H), 7.0 - 7.2 (m, 5H), 4.4 (m, 1H), 4.2 (s, 2H), 4.0 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.7 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.0 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.9 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 2.0 (m, 1H)

Масс-спектр M+H, рассчитано 507,3, найдено 507

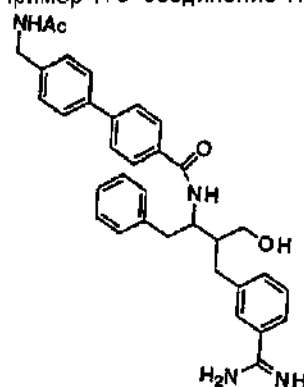
Пример 172 соединение 172



¹H NMR, 300 MHz, d6 DMSO, δ 8.5 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.8 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 7.7 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 7.6 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 7.5 (m, 3H), 7.0 - 7.3 (m, 8H), 6.8 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 4.5 (m, 3H), 4.1 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.9 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.1 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.9 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.0 (m, 1H)

Масс-спектр M + H, рассчитано 494,2 найдено 494

Пример 173 соединение 173



¹H NMR, 300 MHz, d6 DMSO, δ 8.5 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.9 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 7.8 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 7.7 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 7.6 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 7.4 (s, 1H), 7.0 - 7.2 (m, 3H), 4.5 (m, 3H), 4.1 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.9 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.1 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.9 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.1 (d, 3H, J = 10.0 Hz)

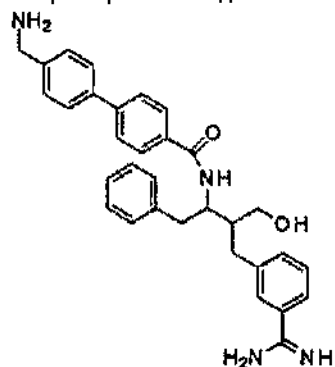
77

46821

78

Масс-спектр M + K рассчитано 549,3 найдено 549

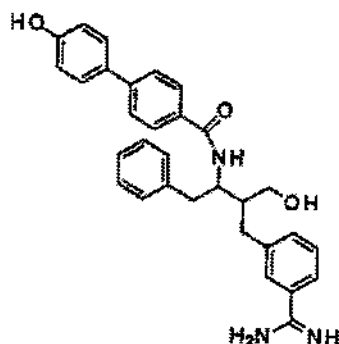
Пример 174 соединение 174



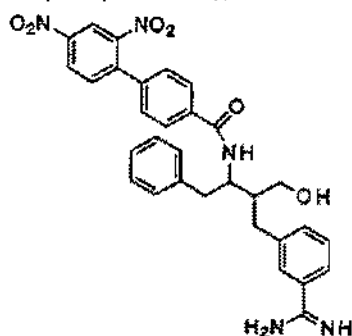
NMR 8.5 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.8 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.6 - 7.8 (m, 4H), 7.4 - 7.6 (m, 4H), 7.1 - 7.3 (m, 4H), 6.8 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 4.3 (m, 1H), 4.0 (dd, 1H, J = 8.0 Hz, 10.0 Hz), 3.7 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.0 (d, 2H, J = 4.0 Hz), 2.9 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 2.0 (m, 1H)

Масс-спектр M + H рассчитано 507,3 найдено 507

Пример 175 соединение 175

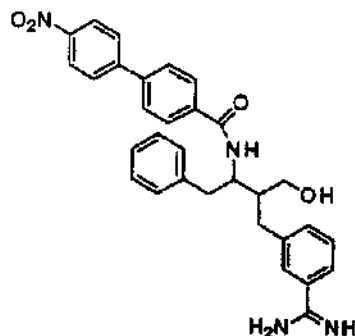


Масс-спектр рассчитано 494,2 найдено 494
Пример 176 соединение 176



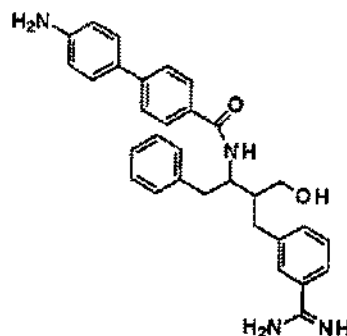
NMR 300 MHz, d6 DMSO d 9.23 (s, 2H), 9.04 (s, 2H), 8.57 (d, 1H, J = 9.6 Hz), 8.42 (s, 1H), 8.32 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.13 (dd, 1H, J = 1.2, 7.2 Hz), 7.75 - 7.40 (m, 7H), 7.25 - 7.13 (m, 4H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 3.58 - 3.42 (m, 2H), 3.10 - 2.62 (m, 4H), 2.15 - 1.95 (m, 1H)

Масс-спектр с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 567, найдено 568 (M + H) +
Пример 177 соединение 177



NMR 300 MHz, d6 DMSO d 9.23 (s, 2H), 8.98 (s, 2H), 8.37 - 8.22 (m, 3H), 7.97 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.86 (s, 4H), 7.65 - 7.40 (m, 4H), 7.25 - 7.15 (m, 3H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 4.45 - 4.25 (m, 1H), 3.62 - 3.48 (m, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.85 - 2.65 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 1H)

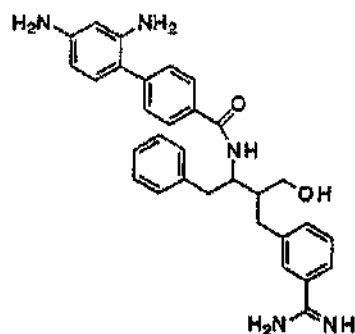
Масс-спектр с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 522, найдено 523 (M + H) +
Пример 178 соединение 178



Nmr 300 MHz, d6 DMSO, 9.23 (d, 4H, J = 6 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.77 (d, 2H, J = 10 Hz), 7.71 - 7.42 (m, 8H), 7.22 - 7.12 (m, 4H), 7.10 - 7.01 (m, 3H), 4.45 - 4.25 (m, 1H), 3.65 - 3.45 (m, 2H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.65 (m, 2H), 2.05 - 1.95 (m, 1H)

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 494, найдено 493 (M + H) +

Пример 179 соединение 179

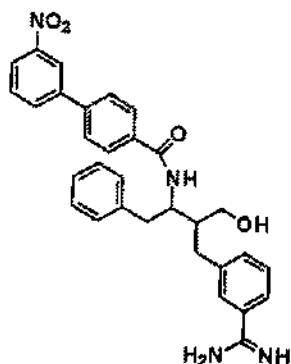


Nmr 300 MHz, d6 DMSO, 9.38 - 9.21 (m, 4H), 8.28 (d, 1H, J = 10 Hz), 8.16 (d, 1H, J = 10 Hz), 7.70 - 7.45 (m, 5H), 7.42 (d, 2H, J = 7 Hz), 7.23 (s, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 8H), 4.48 - 4.23 (m, 1H), 3.64 - 3.40 (m, 2H), 3.10 - 2.85 (m, 2H), 2.84 - 2.62 (m, 2H), 2.03 - 1.87 (m, 1H)

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 507, найдено 508 (M + H) +

Пример 180 соединение 180

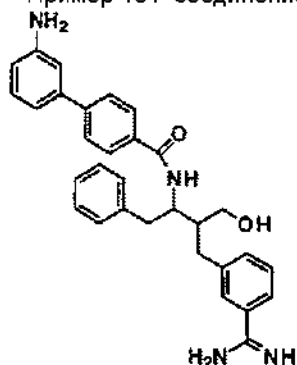
79



NMR 300 MHz, d6 DMSO, 9.23 (s, 2H), 8.95 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.32 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.24 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 8.18 (d, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.86 (br s, 4H), 7.83 - 7.73 (m, 1H), 7.63 - 7.43 (m, 4H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 7.14 - 7.05 (m, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 1H), 3.63 - 3.48 (m, 2H), 3.02 - 2.88 (m, 2H), 2.87 - 2.65 (m, 2H), 2.08 - 1.93 (m, 1H).

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 522, найдено 523 ($M + H$) +

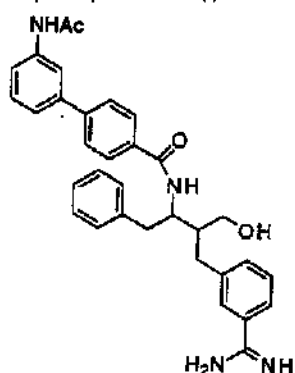
Пример 181 соединение 181



NMR 300 MHz, d6 DMSO, 9.25 (s, 2H), 9.19 (s, 2H), 8.30 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz), 7.82 (s, 1H), 7.82 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.63 - 7.45 (m, 4H), 7.38 - 7.27 (m, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 6H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 3.65 - 3.45 (m, 2H), 3.05 - 2.86 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.08 - 1.92 (m, 1H).

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 492, найдено 493 ($M + H$) +

Пример 182 соединение 182



Nmr 300 MHz, d6 DMSO, 9.22 (s, 2H), 9.07 (s, 2H), 8.38 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 7.93 (3, 1H), 7.83 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7.62 - 7.45 (m, 5H), 7.42 -

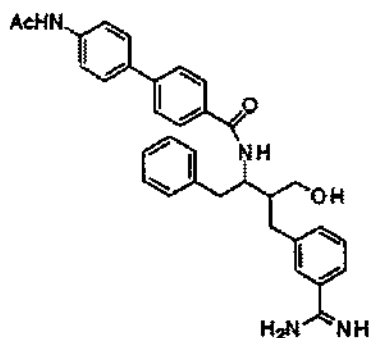
46821

80

7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 4H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 4.45 - 4.28 (m, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.85 - 2.68 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H).

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 534, найдено 535 ($M + H$) +

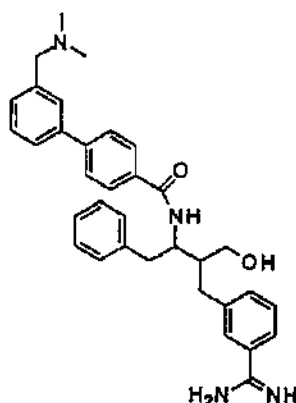
Пример 183 соединение 183



Nmr 300 MHz, d6 DMSO, 10.05 (s, 1H), 9.23 (s, 2H), 9.10 (s, 2H), 8.25 (d, 1H, $J = 10$ Hz), 7.78 (d, 2H, $J = 7$ Hz), 7.73 - 7.40 (m, 10H), 7.21 - 7.13 (m, 4H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 1H), 3.63 - 3.45 (m, 2H), 3.03 - 2.85 (m, 2H), 2.83 - 2.68 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H).

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 534, найдено 535 ($M + H$) +

Пример 184 соединение 184

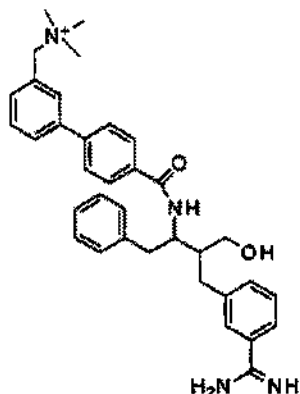


NMR 8.5 (d, 1H, $J = 7.0$ Hz), 7.8 - 8.0 (m, 6H), 7.4 - 7.7 (m, 6H), 7.1 - 7.3 (m, 5H), 4.6 (m, 3H), 4.1 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, 10.0 Hz), 3.7 (dd, 1H, $J = 6.0$ Hz, 10.0 Hz), 3.0 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 2.9 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 2.9 (s, 6H), 2.0 (m, 1H).

Масс-спектр $M + H$ рассчитано 535,3, найдено 535

Пример 185 соединение 185

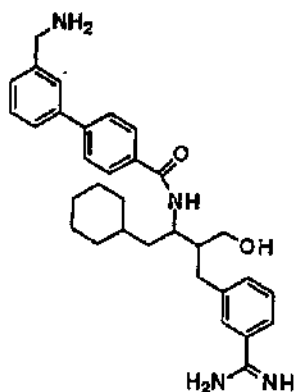
81



NMR 8.5 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.8 - 8.0 (m, 6H), 7.4 - 7.7 (m, 6H), 7.1 - 7.3 (m, 5H), 4.6 (m, 3H), 4.0 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.6 (dd, 1H, J = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.2 (s, 9H), 3.0 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.9 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.0 (m, 1H)

Масс-спектр M+H рассчитано 549,3, найдено 549

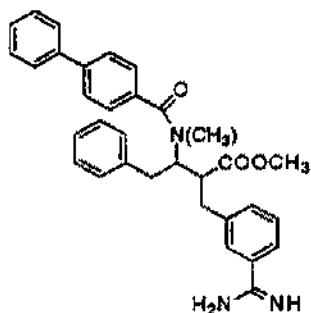
Пример 186 соединение 186



¹H NMR (300 MHz, d₆ DMSO), d 9.30 - 9.11 (m, 3H), 8.31 (br s, 2H), 8.15 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.93 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 7.86 - 7.68 (m, 2H), 7.64 - 7.48 (m, 6H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 4.14 - 4.04 (m, 2H), 2.75 (d, 2H, J = 6.0 Hz), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 2H), 1.65 - 1.46 (m, 5H), 1.42 - 1.32 (m, 1H), 1.31 - 1.15 (m, 1H), 1.13 - 0.93 (m, 2H), 0.92 - 0.65 (m, 4H)

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами рассчитано 512, найдено 513 (M + H) +

Пример 187 соединение 187



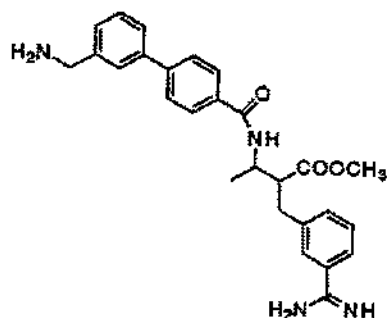
NMR 9.0 (s, 1H), 8.5 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.9 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 7.6 - 7.8 (m, 4H), 7.3 - 7.5 (m, 6H), 7.2 - 7.1 (m, 6H), 3.5 (s, 3H), 3.1 (s, 3H), 3.0 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 2.9 (d, 2H, J = 8.0 Hz)

Масс-спектр рассчитано 520,1, найдено 520

46821

82

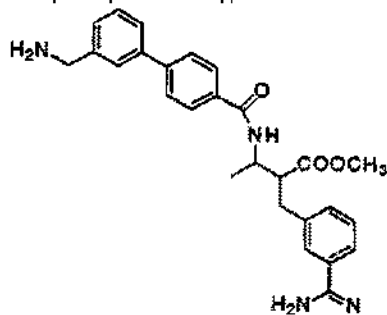
Пример 188 соединение 188



NMR 9.4 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 8.6 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 8.1 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 7.9 - 8.1 (m, 4H), 7.6 - 7.8 (m, 6H), 4.7 (m, 1H), 4.4 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.7 (s, 3H), 3.1 - 3.4 (m, 4H), 1.6 (d, 3H, J = 9.0 Hz)

Масс-спектр M + H рассчитано 459,2, найдено 459

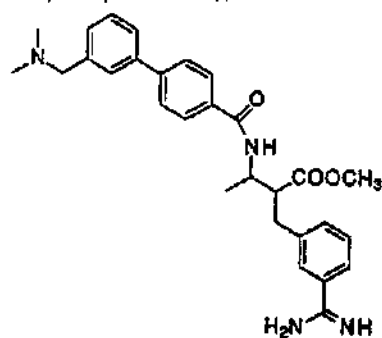
Пример 189 соединение 189



NMR 9.4 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 8.0 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 8.1 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 7.7 - 7.9 (m, 4H), 7.4 - 7.6 (m, 6H), 4.5 (m, 1H), 4.2 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.6 (s, 3H), 3.0 - 3.2 (m, 3H), 1.6 (d, 3H, J = 9.0 Hz)

Масс-спектр M + H рассчитано 475,1, найдено 475

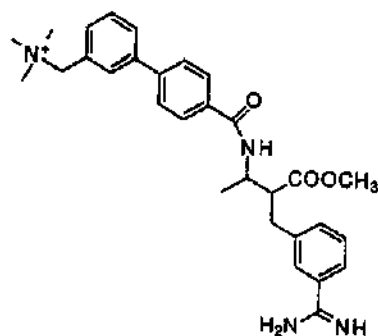
Пример 190 соединение 190



NMR 8.4 (d, 1H, J = 9.0 Hz), 7.9 (d, 2H, J = 10.0 Hz), 7.7 - 7.9 (m, 4H), 7.4 - 7.6 (m, 6H), 4 (m, H), 4.5 (s, 2H), 3.6 (s, 3H), 3.1 - 3.2 (m, 3H), 2.9 (s, 6H), 1.3 (d, 3H, J = 9.0 Hz)

Масс-спектр M + H рассчитано 459,2, найдено 459

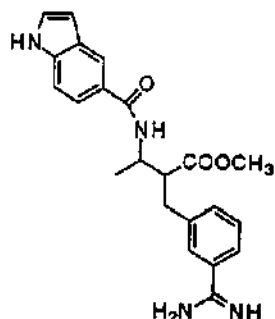
Пример 191 соединение 191



NMR 9.3 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 9.1 (d, 1H, $J = 9.0$ Hz), 8.4 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 7.7 - 8.0 (m, 4H), 7.3 - 7.6 (m, 5H), 4.6 (s, 2H), 4.4 (m, 1H), 3.5 (s, 3H), 3.1 (s, 9H), 2.9 - 3.1 (m, 3H), 1.6 (d, 3H, $J = 9.0$ Hz)

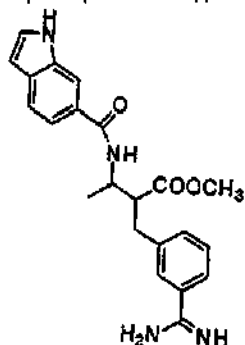
Масс-спектр $M + H$ рассчитано 501,1, найдено 501

Пример 192 соединение 192



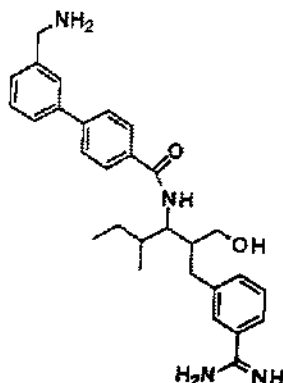
Масс-спектр при атмосферном давлении с химическим индуцированием рассчитано 392, найдено 393 ($M + H$) +

Пример 193 соединение 193



Масс-спектр при атмосферном давлении с химическим индуцированием рассчитано 392, найдено 393 ($M + H$) +

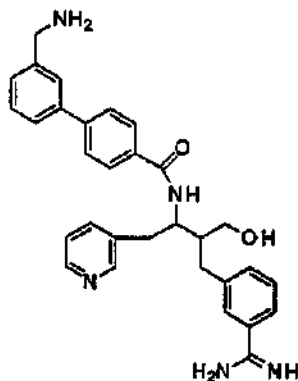
Пример 194 соединение 194



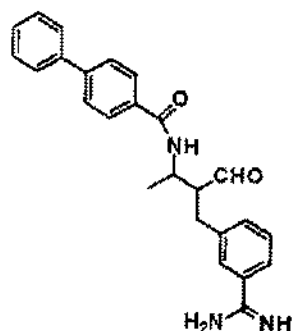
NMR 9.4 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 8.6 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 8.0 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.7 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 7.3 - 7.6 (m, 6H), 7.0 - 7.2 (m, 2H), 4.2 (m, 3H), 4.0 (dd, 1H, ($J = 6.0$ Hz, 10.0 Hz)), 3.6 (dd, 1H, ($J = 6.0$ Hz, 10.0 Hz)), 3.0 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 2.0 (m, 1H), 1.6 (m, 1H), 1.1 - 1.3 (m, 8H)

Масс-спектр $M + H$ рассчитано 473,1, найдено 473

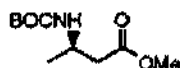
Пример 195 соединение 195



Пример 196 соединение 196



Пример 197 соединение 197

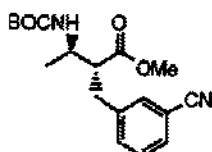


К перемешиваемому раствору соли уксусной кислоты (R)-3-аминоасляной кислоты метилового сложного эфира (8,9г, 50ммоль) и триэтиламина (Et_3N) (21мл, 150ммоль) в сухом метилхлориде (CH_2Cl_2) в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют ди-трет-бутил-карбонат (Boc_2O) (21,8г, 100ммоль) по каплям. Затем добавляют 4-диметиламинопиридин (ДМАР) (примерно 50 мг), и полученную смесь перемешивают

при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия (NaHCO_3). Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают хроматографически (элюент = 20% - 40% этилацетат (EtAc , или EtOAc) в гексанах), до получения соединения 197.

^1H NMR (CDCl_3 , d) 4.92 (bs, 1H), 3.96 (bm, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

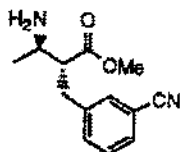
Пример 198 соединение 198



К перемешиваемому раствору соединения 197 (2.00г, 9.21ммоль) в 50мл сухого тетрагидрофурана в атмосфере азота при -78°C добавляют литий-гексаметилдисилазан (LHMDS) раствор (25.8мл 1.0М раствор в ТГФ) по каплям. Затем полученную смесь нагревают вплоть до -20 до -25°C в течение 30 минут, а затем снова охлаждают до -78°C . Затем прикалывают раствор 3-цианобензилбромид (4.51г, 23.0ммоль) в сухом ТГФ, и полученному раствору дают нагреться до комнатной температуры. Через час при этой температуре смесь гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и большую часть ТГФ удаляют в вакууме. Остаток помещают в CH_2Cl_2 и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают хроматографически (элюент = 25% этилацетат/гексаны). Полутвердый остаток тщательно растирают с 20% EtAc /гексанами, и отфильтровывают белое твердое вещество. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме до получения соединения 198.

^1H NMR (CDCl_3 , d) 7.25 - 7.50 (m, 4H), 5.21 (bd, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.07 - 2.73 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

Пример 199 соединение 199

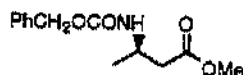


К перемешиваемому раствору соединения 198 (4.20г, 12.7ммоль) в 10мл CH_2Cl_2 в атмосфере азота при комнатной температуре добавляют 20мл трифторуксусной кислоты. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрируют в вакууме до получения 4.20г соединения 199 в виде соли трифторуксусной кислоты.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, d) 8.07 (bs, 1H), 7.73 - 7.43 (M, 4H), 3.50 (s, 3H), 3.51 (M, 1H), 3.05 - 2.82 (M, 3H), 1.23 (D, $J = 7.9$ Hz, 3H).

В другом варианте соединение 4 можно получить как указано далее.

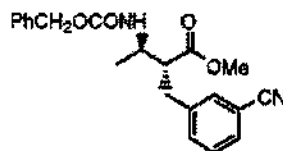
Пример 200 соединение 200



К перемешиваемому раствору метилового сложного эфира соли уксусной кислоты D-3-аминоасляной кислоты (6.98г, 39.4ммоль) в 40мл CH_2Cl_2 добавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия (40мл). Прикалывают Бензилхлорформат (9.0 мл, 63 ммоль), и полученную смесь интенсивно перемешивают при комнатной температуре. Через 3 часа органический выделяют и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают хроматографически (элюент = 10% $\text{EtAc}/\text{CHCl}_3$) до получения соединения 200.

^1H NMR (COCl_3 , d) 7.40 - 7.22 (m, 5H), 5.25 (m, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.11 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

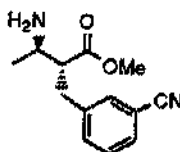
Пример 201 соединение 201



К перемешиваемому раствору соединения 200 (3.45г, 13.71ммоль) в 20мл сухого ТГФ в атмосфере азота при -78°C добавляют раствор LHMDS (41.2мл 1.0М раствора) по каплям. Полученную смесь нагревают до -20°C в течение 30 минут, а затем снова охлаждают до -78°C . Затем прикалывают раствор 3-цианобензилбромид (4.51г, 23.0ммоль) в сухом ТГФ, и полученный раствор оставляют нагреваться до комнатной температуры. Через час (при комнатной температуре) полученную смесь гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия, и большую часть ТГФ удаляют в вакууме. Полученный остаток помещают в CH_2Cl_2 и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (элюент=30% EtAc /гексаны). Затем полутвердый осадок тщательно растирают с 20% EtAc /гексанами и отфильтровывают белое твердое вещество. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме до получения соединения 201.

^1H NMR (CDCl_3 , d) 7.20 - 7.65 (m, 9H), 5.57 (bd, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.97 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.07 - 2.75 (m, 3H), 1.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

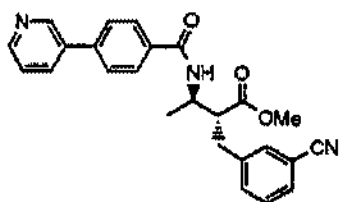
Пример 202 соединение 202



К перемешиваемому раствору соединения 201 (2.6г, 7.1ммоль) в 25мл этанола (EtOH) добавляют 520мг 10% Pd/C . Полученную смесь перемешивают при давлении 1атм водорода в течение 3 часов при комнатной температуре. Полученную смесь фильтруют через слой целита для удаления

катализатора. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме до получения 1,45г соединения 201

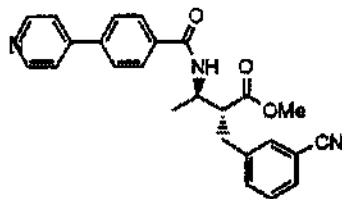
Пример 203 соединение 203



3'-пиридил-4-фенилкарбонилхлорид (соединение 228, полученное по способу примера 228) (384мг, 1,8ммоль) добавляют одной порцией к раствору соли ТФК соединения 199 (373мг, 1,6ммоль) и Et_3N (0,67мл, 4,8ммоль) в 5,0мл абсолютного EtOH в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при этой температуре. Растворитель удаляют в вакууме, а сырой продукт очищают хроматографически на силикагеле (элюент = 70% EtAc /гексаны) до получения соединения 203.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 8.88 (m, 1 H), 8.63 (m, 1 H), 7.85 - 8.00 (m, 7.70 (m, 2H), 7.57 - 7.33 (m, 6H), 4.51 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.10 - 2.82 (m, 3H), 1.28 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

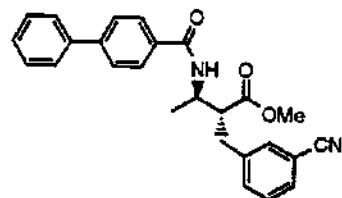
Пример 204 соединение 204



В результате ацилирования соединения 199 по способу примера 203, и замены соединения 223 4'-пиридил-4-фенилкарбонилхлоридом (соединение 231, полученное по способу примера 231) получают, после хроматографической обработки, соединение 204.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 8.70 (m, 2H), 8.02 - 7.65 (m, 4H), 7.57 - 7.32 (m, 7H), 4.50 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.10 - 2.83 (m, 3H), 1.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

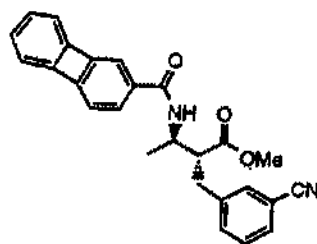
Пример 205 соединение 205



В результате ацилирования соединения 199 по способу примера 203 в CH_2Cl_2 , а не в абсолютном EtOH , и замены 3'-пиридил-4-фенилкарбонилхлорида на 4-бифенилкарбонилхлорид, получают, после хроматографической обработки, соединение 205.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 7.93 (m, 2H), 7.73 - 7.30 (m, 12H), 4.50 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.10 - 2.83 (m, 3H), 1.26 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

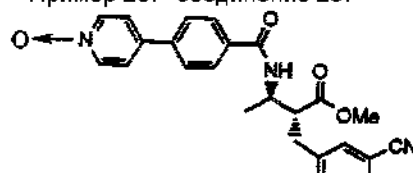
Пример 206 соединение 206



В результате ацилирования соединения 199 по способу примера 203, заменяя 3'-пиридил-4-фенилкарбонилхлорид 2-бифенилкарбонилхлоридом получают, после хроматографической обработки, соединение 206.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 7.55 - 7.27 (m, 5H), 7.07 (m, 2H), 6.85 - 6.66 (m, 5H), 4.44 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.05 - 2.80 (m, 3H), 1.23 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

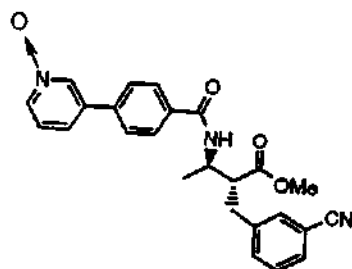
Пример 207 соединение 207



Добавляют мета-хлорпербензойную кислоту (мCPBA) (381мг, 2,21ммоль) к раствору соединения 204 (608мг, 1,47ммоль) в 10мл CH_2Cl_2 в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. В этот момент смесь разбавляют CH_2Cl_2 и промывают 5% раствором Na_2CO_3 . Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют до получения соединения 207.

Масс-спектр $\text{M}^+ + \text{H}^+$ (рассчитано 430, найдено 430 (бомбардировка быстрыми атомами)).

Пример 208, соединение 208

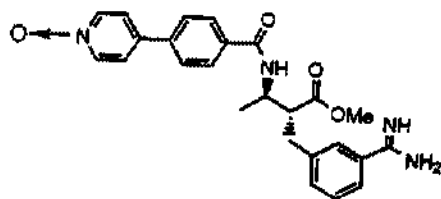


Добавляют мCPBA (124мг, 0,72ммоль) к раствору соединения 203 (150мг, 0,36ммоль) в 10мл CH_2Cl_2 в атмосфере азота при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. В этот момент смесь разбавляют CH_2Cl_2 и промывают 5% раствором Na_2CO_3 . Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют до получения соединения 208.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , d) 8.57 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.73 - 7.35 (m, 9H), 4.50 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.07 - 2.85 (m, 3H), 1.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H).

Пример 209 соединение 209

89

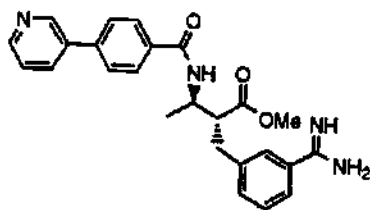


Барботируют газообразный хлористый водород (HCl) (г) в раствор соединения 207 (480мг) в 5,0мл сухого метанола, содержащего молекулярные сита (3А) (таблетки, примерно 50мг) в течение около 2 минут при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрируют в вакууме. Добавляют раствор аммиака в MeOH (5,0мл 7н раствора), и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель удаляют в вакууме, а сырой продукт очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN/H₂O, 0,1% ТФК, градиент 10% до 100% CH₃CN), и фракции, содержащие продукт, лиофилизируют до получения соединения 209.

¹H NMR (MeOH - d₄, d) 8.42 (m, 2H), 8.00 - 7.85 (m, 6H), 7.68 - 7.47 (m, 4H), 4.47 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.18 - 3.00 (m, 3H), 1.33 (d, J = 7.9 Hz, 3H).

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами M⁺ + H⁺ рассчитано 447, найдено 447.

Пример 210 соединение 210

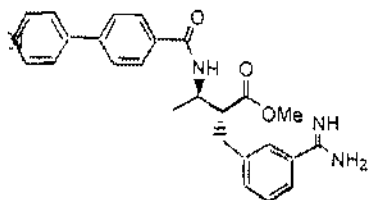


В результате обработки соединения 203 по способу примера 209 получают, после очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, соединение 210.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.36 (m, 3H), 8.50 - 8.27 (m, 2H), 8.00 - 7.80 (m, 3H), 7.80 - 7.40 (m, 4H), 4.40 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.13 - 2.81 (m, 3H), 1.25 (d, J = 7.9 Hz, 3H).

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами M⁺ + H⁺, рассчитано 431, найдено 431.

Пример 211 соединение 211

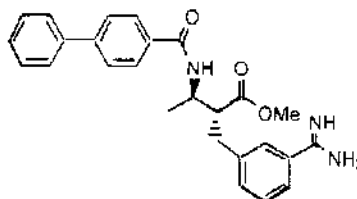


В результате обработки соединения 204 по способу примера 209 получают после ОЧИСТКИ с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, соединение 211.

Пример 212 соединение 212

46821

90



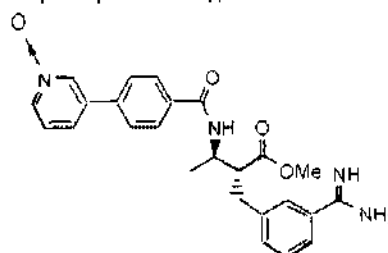
В результате обработки соединения 205 по способу примера 209 получают, после очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, соединение 212.

¹H NMR (DMSO - d₆, d) 9.30 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.05 - 7.40 (т, 12 H), 4.46 (т, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.20 - 2.97 (т, 3H), 1.28 (d, J = 7.9 Hz, 3H).

MS M⁺ + H⁺ (Calc) = 430, Found (FAB) = 430.

Масс-спектр M⁺ + H⁺, рассчитано 430, найдено (бомбардировка быстрыми атомами) 430.

Пример 213 соединение 213

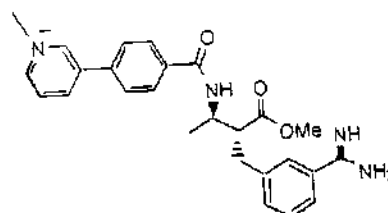


В результате обработки соединения 208 по способу примера 209 получают, после очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, соединение 213.

¹H NMR (MeOH - d₄, d) 8.67 (m, 1H), 8.50 - 8.35 (m, 2H), 8.00 - 7.78 (m, 5H), 7.72 - 7.48 (m, 5H), 4.47 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.16 - 3.05 (m, 3H), 1.32 (d, J = 7.9 Hz, 3H).

Масс-спектр низкого разрешения с бомбардировкой быстрыми атомами M⁺ + H⁺, рассчитано 447, найдено 447.

Пример 214 соединение 214



Газообразный сероводород (H₂S) барботируют в раствор соединения 203 (498мг, 1,21ммоль) в 5,0мл пиридина и 1,0мл Et₃N примерно в течение 2 минут. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем концентрируют досуха в потоке азота. Остаток помещают в 5 мл CH₂Cl₂ и добавляют 5мл метилиодида. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, оставляют охлаждаться до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Остаток помещают в 5мл сухого MeOH и добавляют NH₄OAc (300мг). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, а затем концентрируют в вакууме. Сырой продукт очищают с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой (CH₃CN/H₂O, 0,1% ТФК, градиент

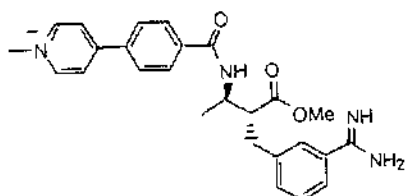
91

10% до 100% CH₃CN), и фракции, содержащие продукт, лиофилизируют до получения соединения 214

¹H NMR (MeOH - d₄, d) 9.35 (s, 1H), 8.92 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.08 - 7.92 (m, 4H), 7.66 - 7.50 (m, 4H), 4.50 (s, 3H), 4.50 (m, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.15 - 3.02 (m, 3H), 1.34 (d, J = 7.9 Hz, 3H)

Масс-спектр M⁺ рассчитано 445, найдено (с бомбардировкой быстрыми атомами) 445

Пример 215 соединение 215

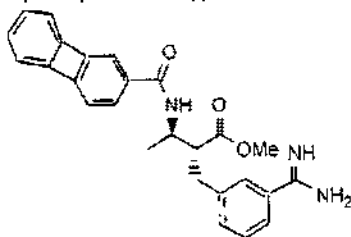


В результате обработки соединения 204 по способу обработки соединения 203 в примере 214 получают, после очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, соединение 215

¹H NMR (DMSO-d₆, d) 9.05 (m, 1H), 8.55 (m, 3H), 8.20 - 7.97 (m, 5H), 7.65 - 7.47 (m, 4H), 4.33 (s, 3H), 4.10 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.13 - 2.90 (m, 3H), 1.2 (d, J = 7.9 Hz, 3H)

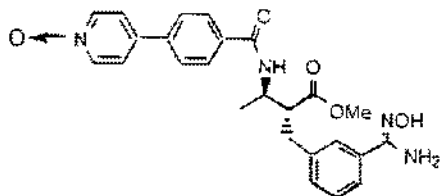
Масс-спектр с бомбардировкой быстрыми атомами M⁺ рассчитано 445, найдено 445

Пример 216 соединение 216



В результате обработки соединения 206 по способу обработки соединения 203 в примере 214, получают, после очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, соединение 216

Пример 217 соединение 217



К перемешиваемому раствору метоксида натрия MeOK (12,4мл, 0,5М раствор) добавляют гидроксиамингидрохлорид. После того, как растворяется его твердая часть, этот раствор добавляют к раствору соединения 207 (530мг, 1,24ммоль) в 5мл MeOH при комнатной температуре в атмосфере азота в течение ночи, и этот момент растворитель удаляют в вакууме, а полученный продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (элюент = 10% MeOH/CH₂Cl₂). Фракции, содержащие продукт, концентрируют в вакууме, а остаток затем лиофилизируют из воды, получая соединение 217

¹H NMR(CDCl₃, d) 9.60 (s, 1H), 8.60 - 7.10(m, 12H),

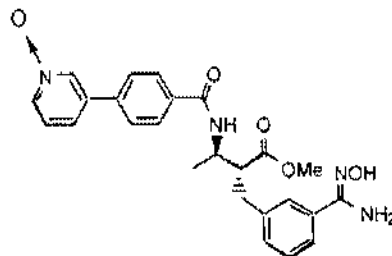
46821

92

5,80 (bs, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.45 (s, 3H), 3.15 - 2.80 (m, 3H), 1.15 (d, J = 7.9 Hz, 3H) MS M⁺ + H⁺ (Calc) = 463, Found (FAB) = 463

Масс-спектр с бомбардировкой быстрыми атомами M⁺ + H⁺ рассчитано 463, найдено 463

Пример 218 соединение 218

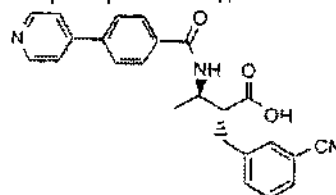


В результате обработки соединения 208 по способу получения соединения 207 в примере 217 получают, после очистки с помощью флеш-хроматографии соединение 218

¹H NMR (MeOH-d₄, d) 8.89 (m, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.00 - 7.75 (m, 5H), 7.72 - 7.25 (m, 5H), 4.47 (m, 1H), 3.57 9s, 3H), 3.15 - 2.95 (m, 3H), 1.33 (d, J = 7.9 Hz, 3H)

Масс-спектр с рассеянием ионов M⁺ + H⁺ рассчитано 463, найдено 463

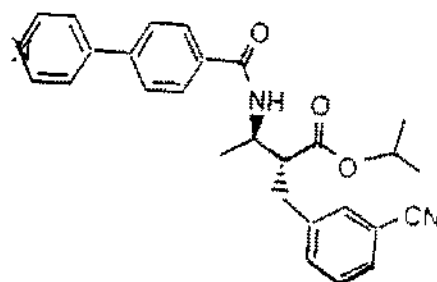
Пример 219 соединение 219



К перемешиваемому раствору соединения 204 (319мг, 0,77ммоль) в 4мл MeOH/ТГФ (1 : 1) добавляют 1н NaOH раствор (10мл). Подученную смесь оставляют при перемешивании на 2 часа при комнатной температуре, а затем подкисляют 12мл 1н раствора HCl

¹H NMR (CDCl₃, d) 9.30 (bs, 1H), 8.50 (bs, 1H), 8.30 - 7.80 (m, 6H), 7.65 - 7.28 (m, 5H), 4.40 (m, 1H), 3.20 - 2.85 (m, 3H), а 33 (d, J = 7.9 Hz, 3H)

Пример 220 соединение 220

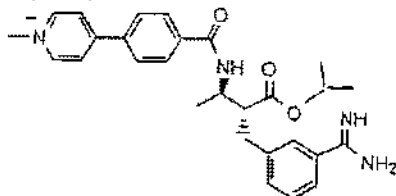


Триэтиламин (0,11мл, 0,77ммоль) прикалывают к суспензии соединения 219 в сухом CH₂Cl₂(10мл) в атмосфере азота при комнатной температуре. Через десять минут прокалывают изопропил-хлорформат (0,77мл, 0,77ммоль). Через 30 минут добавляют ДМАР (31мг), и полученную смесь перемешивают при комнатной темпе-

ратуре в течение ночи. В это время смесь разбавляют CH_2Cl_2 и промывают 1н HCl . Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт обрабатывают хроматографически 40% EtOAc /гексаны, а затем 70% EtOAc /гексаны до получения соединения 220.

Масс-спектр (рассеянием ионов) $\text{M}^+ + \text{H}^+$ рассчитано 442, найдено 442.

Пример 221 соединение 221

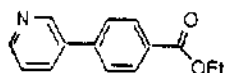


В результате обработки соединения 220 по способу обработки соединения 203 в примере 214, получают, после очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, соединение 221.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, d) 9.28 (m, 1H), 9.00 (m, 3H), 8.53 (m, 1H), 8.23 - 7.92 (m, 4H), 7.32 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.38 (m, 1H), 4.32 (s, 3H), 3.14 - 2.93 (m, 3H), 1.25 (m, 3H), 0.99 (m, 3H), 0.87 (m, 3H).

Масс-спектр с бомбардировкой быстрыми атомами M^+ рассчитано 473, найдено 473.

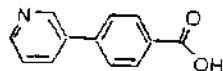
Пример 222 соединение 222



Этил-4-бромбензоат (7.0г, 31ммоль) растворяют в 100мл ТГФ. К этому раствору добавляют $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (1.0г, 1ммоль), тетрабутиламмонийбромид (592мг, 1.8ммоль), порошок гидроксида калия (3.5г, 61ммоль) и диэтил-(3-пиридил) боран (3.0г). Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 часа, дают остыть до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Сырой продукт помещают в MeOH и обрабатывают хроматографически (элюент = градиент 50% EtAc /гексаны до 70% EtAc /гексаны) до получения после выпаривания растворителя, соединения 222.

^1H NMR (CDCl_3 , d) 8.83 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.90 - 7.30 (m, 3H), 4.34 (m, 2H), 1.37 (m, 3H).

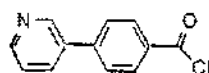
Пример 223 соединение 223



Раствор гидроксида натрия (25.5мл, 1.0н) прокапывают к перемешиваемому раствору соединения 222 (2.7г, 12ммоль) в 21мл ТГФ. MeOH (1:1) при комнатной температуре. Через 3 часа добавляют 25мл 1н HCl , и образовавшийся белый осадок отфильтровывают. Твердую часть сушат в вакууме до получения соединения 223.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, d) 8.90 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.05 - 7.80 (m, 4H), 7.50 (m, 1H).

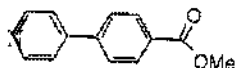
Пример 224 соединение 224



Тионилхлорид (5мл) добавляют к 1,3г соединения 223. Полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение двух часов, а затем концентрируют в вакууме до получения соединения 224.

Масс-спектр (эмиссия электронов) M^+ + рассчитано 217, найдено 217.

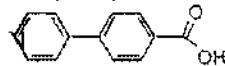
Пример 225 соединение 225



Смесь метилкумалата (10 г, 65 ммоль), 4-винилпиридина (35 мл, 325 ммоль) и 10% Pd/C (25 г) в мезителене (300 мл) нагревают при 200 $^{\circ}\text{C}$ в течение 30 часов. В это время смеси дают остыть и фильтруют через целит, промывая CHCl_3 . Большую часть растворителя удаляют в вакууме, а оставшуюся жидкость обрабатывают хроматографически (элюент градиент 50% EtAc /гексаны до 70% EtAc /гексаны) до получения соединения 225.

Масс-спектр (эмиссия электронов) M^+ + рассчитано 213, найдено 213.

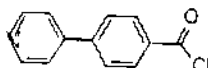
Пример 226 соединение 226



В результате обработки соединения 225 гидроксидом натрия в ТГФ/ MeOH по способу примера 223 получают соединение 226.

Масс-спектр (эмиссия электронов) M^+ + рассчитано 199, найдено 199.

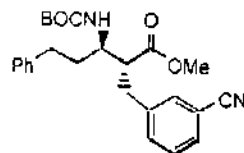
Пример 227 соединение 227



В результате обработки соединения 226 тионилхлоридом при кипячении с обратным холодильником по способу примера 224, получают соединение 227.

Масс-спектр (эмиссия электронов) M^+ + рассчитано 217, найдено 217.

Пример 228 соединение 228

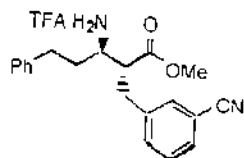


К метиловому N-BOC гомофенилаланина (5.57г, 18.1ммоль) в 30мл ТГФ в атмосфере азота при -78°C добавляют LiHMDS раствор по каплям (54.3мл 1н раствора в ТГФ). Полученной смеси дают нагреться до 0°C в течение 30 минут, а затем снова охлаждают до -78°C . Затем прикалывают раствор 3-цианобензилбромида (7.46г, 38.0ммоль) в сухом ТГФ, и полученному раствору дают нагреться до комнатной температуры. После часа при комнатной температуре смесь гасят насыщенным раствором бикарбоната натрия, и

большую часть ψ удаляют в вакууме. Остаток помещают в CH_2Cl_2 и промывают водой. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью флеш-хроматографии (элюент = 25% EtAc/гексаны). Затем полутвердый остаток тщательно растирают с 20% EtAc/гексанами, и отфильтровывают твердое вещество белого цвета. Полученный фильтрат концентрируют в вакууме до получения соединения 228.

^1H NMR (CDCl_3 , d) 7.82 - 7.08 (m, 9H), 5.32 (bd, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.06 - 2.57 (m, 5H), 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H).

Пример 229 соединение 229

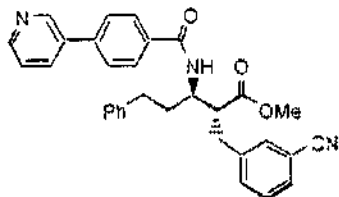


К перемешиваемому раствору соединения 228 (1,42г, 3,35ммоль) в 5мл CH_2Cl_2 в атмосфере азота при

$^{\circ}\text{C}$ добавляют 3,5мл трифторуксусной кислоты. Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов при комнатной температуре, а затем концентрируют в вакууме до получения соединения 229 в виде ее соли ТФК.

Масс-спектр (эмиссия электронов) M^+ рассчитано 322, найдено 322.

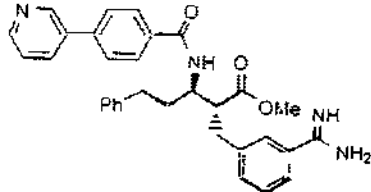
Пример 230 соединение 230



Ацилирование соединения 229 по способу примера 203 соединением 224 приводит к получению, после хроматографической обработки, соединения 230.

Масс-спектр (эмиссия электронов) M^+ рассчитано 503, найдено 503.

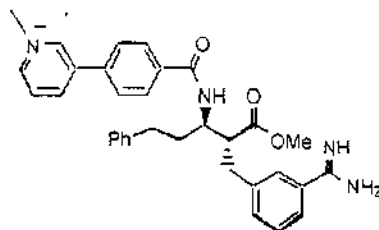
Пример 231 соединение 231



В результате обработки соединения 230 смесью HCl/MeOH , а затем NH_4OAc по способу обработки соединения 207 в примере 209, получают, после очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, соединение 231.

Масс-спектр (бомбардировка быстрыми атомами) $\text{M}^+ + \text{H}^+$ рассчитано 521, найдено 521.

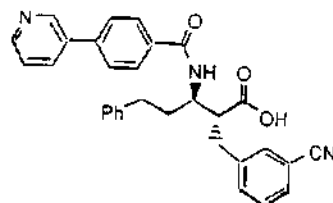
Пример 232 соединение 232



В результате обработки соединения 230 по способу обработки соединения 203 в примере 214 получают, после очистки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой соединение 232.

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$) 9.35 (s, 1H), 8.90 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.11 - 7.92 (m, 4H), 7.68 - 7.46 (m, 5H), 7.27 - 7.10 (m, 6H), 4.50 (s, 3H), 4.40 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.05 (m, 3H), 2.67 (m, 2H), 2.00 (m, 2H).

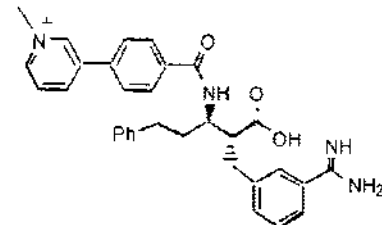
Пример 233 соединение 233



В результате гидролиза соединения 230 гидроксидом натрия TGF/MeOH по способу примера 223 получают, после обработки, соединение 233.

Масс-спектр (бомбардировка быстрыми атомами) $\text{M}^+ + \text{H}^+$ рассчитано 490, найдено 490.

Пример 234 соединение 234



В результате обработки соединения 233 по способу обработки соединения 203 в примере 214 получают, после обработки с помощью ВЭЖХ с обращенной фазой, соединение 234.

^1H NMR ($\text{MeOH}-d_4$) 9.38 (s, 1H), 8.90 (m, 2H), 8.47 (m, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.11 - 7.92 (m, 4H), 7.68 - 7.46 (m, 5H), 7.26 - 7.10 (m, 6H), 4.50 (s, 3H), 4.38 (m, 1H), 3.12 - 2.97 (m, 3H), 2.68 (m, 2H), 2.03 (m, 2H).

Представленные здесь молекулы ингибируют коагуляцию крови за счет способности ингибировать предпоследний фермент в каскаде коагуляции, скорее фактор Ха, чем тромбин, ингибируют при этом как свободный фактор Ха, так и фактор Ха, участвующий в комплексе протромбиназы (Фактор Ха, фактор Va, кальций и фосфолипид). Ингибирование фактора Ха происходит в результате непосредственного образования комплекса между ингибитором и ферментом, и поэтому не зависит от кофактора антитромбина III плазмы. Эффективное ингибирование фактора Ха достигается за счет введения соединений перорально, Гнепрерывными внутривенными вливаниями, внутривенными введениями болюсов, или

любым другим парэнтеральным способом, который достигает нужного эффекта предотвращения образования тромбина из протромбина, вызываемого фактором Ха

Антикоагулянтная терапия предписана для лечения и профилактики различных тромботических состояний как венозной, так и артериальной сосудистой системы. В артериальной системе ненормальное тромбообразование, главным образом, связано с артериями коронарной, церебральной и периферической сосудистых систем. Заболевания, связанные с тромботической закупоркой этих сосудов включают острый инфаркт миокарда (АМИ), нестабильную стенокардию, тромбозомболию, острую закупорку сосудов, связанную с тромболитической терапией и чрескожной транслюминальной ангиопластикой (PTCA), кратковременные приступы ишемической болезни, удар, перемежающуюся хромоту и коронарное шунтирование (CABG) или шунтирование периферических артерий.

Хроническая антикоагулянтная терапия может также быть благоприятной для предотвращения сужения просветов сосудов (рестеноза), которая часто наблюдается после PTCA и CABG и для поддержания доступа в раскрытый сосуд при длительном гемодиализе пациентов. Что касается венозной сосудистой системы, то патологическое образование тромбов часто наблюдается в венах нижних конечностей после абдоминальной хирургии или операций на колене или на бедре (глубоких вен тромбоз, DVT). Кроме того, DVT свидетельствует о предрасположенности пациента к легочной тромбозомболии. Системная диссеминированная внутрисосудистая коагулопатия (DIC) обычно осуществляется в обеих сосудистых системах во время септического шока, некоторых вирусных инфекций и раковых заболеваний. Это состояние характеризуется быстрым расходом факторов коагуляции и их плазменных ингибиторов, что приводит к образованию тромбина через микрососудистую систему систем некоторых органов. Показания, обсуждавшиеся ранее, включают некоторые (но не все) возможные клинические состояния, при которых оправдана антикоагулянтная терапия. Специалистам в этой области хорошо известны обстоятельства, при которых требуется активная или хроническая профилактическая антикоагулянтная терапия.

Эти соединения можно использовать отдельно или в сочетании с другими диагностическими, антикоагулянтными, антитромбоцитарными или фибринолитическими агентами. Так, например, дополнительное введение ингибиторов фактора Ха со стандартным гепарином, гепарином низкого молекулярного веса, непосредственными ингибиторами тромбина (т.е. гирудином), аспирином, антагонистами рецепторов фибриногена, стрептокиназой, урокиназой или активатором тканевого плазминогена, может привести к высокой анти-тромботической или тромболитической эффективности. Описанные здесь соединения можно вводить для лечения тромботических осложнений у различных животных, например, приматов, включая человека, овец, лошадей, крупного рогатого скота, свиней, собак, крыс и мышей. Ингиби-

рование фактора Ха полезно не только для антикоагуляционной терапии индивидуумов с тромботическими состояниями, но также полезно во всех случаях, когда требуется ингибирование коагуляции крови, например, для предотвращения коагуляции полной крови, предназначенной для хранения, и для предотвращения коагуляции в других биологических образцах для тестирования или хранения. Так, любой ингибитор фактора Ха можно добавлять к или контактировать с любой средой, содержащей или подозреваемой в содержании фактора Ха и для которой желательна ингибировать коагуляцию крови.

В дополнение к их использованию при антикоагуляционной терапии, ингибиторы фактора Ха могут найти применение при лечении или для предотвращения других заболеваний, при которых выработка тромбина признана как играющая патологическую роль. Так, например, предполагают, что тромбин вносит вклад в патологию и смертность таких хронических и дегенеративных заболеваний как артриты, рак, атеросклероз и болезнь Альцгеймера, за счет их способности регулировать многие типы различных клеток за счет специфического расщепления и активации рецепторов тромбина поверхностных клеток. Ингибирование фактора Ха может эффективно блокировать образование тромбина и поэтому нейтрализовать любые патологические эффекты тромбина на различных типах клеток.

В соответствии со следующим признаком изобретения предложим способ лечения человека или животных, страдающих от или подверженных состояниям, которые можно облегчить с помощью введения ингибитора фактора Ха, например, состояний, описанных ранее, что включает введение пациенту эффективного количества соединения формулы 1 или композиции, содержащей соединение формулы 1. Под термином "эффективное количество" понимают количество соединения настоящего изобретения, которое эффективно ингибирует фактор Ха, и в результате достигается нужный терапевтический эффект.

Настоящее изобретение включает также в свой объем фармацевтические композиции, которые содержат, по крайней мере, одно из соединений формулы 1 наряду с фармацевтически приемлемым носителем или покрытием.

На практике соединения настоящего изобретения можно обычно вводить парэнтерально, внутривенно, подкожно, внутримышечно, через ободочную кишку, назально, внутривентриально, ректально или перорально.

Продукты настоящего изобретения могут быть в форме, обеспечивающей возможность введения большинством удобных способов, и настоящее изобретение относится также к фармацевтическим композициям, содержащим, по крайней мере, один продукт в соответствии со способом настоящего изобретения, который удобен для использования в медицине или ветеринарии. Эти композиции можно приготовить обычными способами, используя один или более из фармацевтически приемлемых адъювантов или эксципиентов. Адъюванты включают, (наряду с другими) разбавители, стерильные водные среды и различные неток-

сичные органические растворители. Композиции могут иметь форму таблеток, пилюль, гранул, порошков, водных растворов или суспензий, растворов для инъекций, эликсиров или сиропов, и могут содержать один или более из агентов, выбранных из группы, включающей подслащивающие агенты, вкусовые добавки, красители или стабилизаторы для получения фармацевтически приемлемых препаратов.

Выбор носителя и содержание активного вещества в носителе обычно определяют в соответствии с растворимостью и химическими свойствами продукта, конкретным способом введения и прописями, соответствующими фармацевтической практики. Так, например, для приготовления таблеток можно использовать такие эксципиенты, как лактоза, цитрат натрия, карбонат кальция, дикальцийфосфат, и такие разрыхлители, как крахмал, альгиновые кислоты и некоторые комплексы силикатов, вместе с такими смазывающими агентами, как стеарат магния, натрийлаурилсульфат и тальк. Для приготовления капсул удобно использовать лактозу и высокомолекулярные полиэтиленгликоли. Если используют водные суспензии, они могут содержать эмульгирующие агенты, или агенты, которые облегчают суспендирование. Можно также использовать такие разбавители, как сахароза, этанол, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, глицерин и хлороформ или их смеси.

Для парентерального введения используют эмульсии, суспензии или растворы продуктов в соответствии с настоящим изобретением в растительном масле, например, в кунжутном масле, арахисовом масле или оливковом масле, или такие водно-органические растворы, как вода и пропиленгликоль, такие сложные органические эфиры для инъекций, как этилолеат, а также стерильные водные растворы фармацевтически приемлемых солей. Растворы солей продуктов настоящего изобретения особенно удобны для внутримышечных или подкожных инъекций.

Водные растворы, которые также включают растворы солей в чистой дистиллированной воде, можно использовать для внутривенных введений при условии, что их pH установлен соответствующим образом и что они соответствующим образом буферизованы и им придана изотоничность с помощью достаточного количества глюкозы или натрияхлорида, и что они стерилизованы с помощью нагревания, облучения или микрофильтрации.

Подходящие композиции, содержащие соединения настоящего изобретения, можно приготовить обычными способами. Так, например, соединения настоящего изобретения можно растворить или суспендировать в подходящем растворителе для использования в распылителе, или в аэрозолях суспензий или растворов, или можно абсорбировать или адсорбировать на подходящих твердых носителях для использования в ингаляторах с сухими порошками.

Твердые композиции для ректального введения включают суппозитории, приготовленные в соответствии с известными способами, и содержащие, по крайней мере, одно из соединений формулы 1.

Процент активного ингредиента в композициях

настоящего изобретения может меняться, причем необходимо, чтобы он был в таком количестве, чтобы была достигнута соответствующая доза. Очевидно, что несколько единичных дозовых форм можно вводить в одно и то же время. Используемую дозу должен определять врач, и она зависит от желательного терапевтического эффекта, способа введения и длительности лечения, а также от состояния пациента. Для взрослых дозы обычно составляют от около 0,01 до около 100, предпочтительно, от около 0,01 до около 10 мг/кг веса тела в день для ингаляций, от около 0,01 до около 100, предпочтительно, от около 0,1 до 70, и особенно предпочтительно от 0,5 до 10 мг/кг веса в день при пероральном приеме, и от около 0,01 до около 50, предпочтительно, от около 0,01 до 10 мг/кг веса в день при внутривенном введении. В каждом конкретном случае доза определяется в соответствии с факторами, характеризующими пациента, такими как возраст, вес, общее состояние и другие характеристики, которые могут повлиять на эффективность лекарственного препарата.

Препараты настоящего изобретения можно вводить так часто, как это необходимо для достижения нужного терапевтического эффекта.

Некоторые пациенты могут быстро реагировать на более высокие или более низкие дозы, а могут находить подходящими гораздо более слабые поддерживающие дозы. Для других пациентов может потребоваться более длительное лечение, составляющее от 1 до 4 доз в день в соответствии с физиологическими потребностями каждого конкретного пациента. Обычно активный препарат можно вводить перорально 1 - 4 раза в день. При этом для других пациентов необходимо прописывать не более одной-двух доз в день.

Соединения, включенные в объем настоящего изобретения демонстрируют заметные фармакологические активности в соответствии с тестами, описанными в литературе и далее в описании, причем считают, что эти тесты коррелируют с фармакологическими активностями у людей и других млекопитающих.

Ферментный анализ

Способность соединений настоящего изобретения действовать в качестве ингибиторов фактора Ха, тромбина, трипсина, активатора тканевого плазминогена (t-PA), активатора урокиназы-плазминогена (u-PA), плазмина и активированного протеина С оценивают, определяя концентрацию ингибитора, которая приводит к потере 50% активности фермента (ИК₅₀) при использовании очищенных ферментов.

Все ферментные анализы осуществляют при комнатной температуре в 96-ячеечных микротитровальных планшетах, используя конечную концентрацию фермента 1 нМ. Концентрации фактора Ха и тромбина определяют с помощью титров активных сайтов, а концентрации всех других ферментов основаны на концентрациях протеина, поставляемого изготовителем. Соединения, полученные по способу настоящего изобретения, растворяют в ДМСО, разбавляют соответствующими буферами и анализируют при максимальной конечной концентрации ДМСО 1,25%. Разбавления

соединений добавляют в ячейки, содержащие буфер и фермент и предварительно уравновешенные в течение 5 - 30 минут. Реакции ферментов инициируют, добавляя субстрат, и окраску, которую проявляют с помощью гидролиза пептид-р-нитроанилидных субстратов, непрерывно регистрируют в течение 5 минут на 405 нм с помощью Vmax считывающего с микропластин устройства (Molecular Devices). В этих условиях во всех анализах используются менее 10% субстрата. Измеренные начальные скорости используют для расчета количества ингибитора, который приводит к 50% снижению контрольной скорости (IK_{50}). Кажущиеся величины KI определяют затем в соответствии с уравнением Cheng-Prusoff ($IK_{50} = KI[1 + [S] / K_m]$) предполагая кинетики конкурирующего ингибирования.

Дополнительный ин витро анализ можно использовать для оценки эффективности соединений настоящего изобретения в плазме здорового человека. Время частичного активирования тромбопластина является основанным на плазме анализом коагуляции, который основан на ин ситу выработке фактора Ха, его включений в протромбиназный комплекс и последующее образование тромбина и фибрина, что, в конечном счете, приводит к образованию сгустка, как конечного результата анализа. Этот анализ в настоящее время используют в клиниках для регистрации экз визо эффектов, обычно используемого антикоагулянтного лекарства - гепарина, а также в качестве непосредственно действующих антитромбиновых агентов, подлежащих клинической оценке. Поэтому активность в этом ин витро анализе рассматривают как суррогатный маркер для ин vivo антикоагуляционной активности.

Анализ коагулирования, основанный на человеческой плазме

Времена коагуляции частично активированного тромбопластина определяют в дубликате на приборе MLA ELECTRA 800. Объем 100мкл собранной плазмы здорового человека, обработанной цитратом (George King Biomedical) добавляют в кювету, содержащую 100мкл соединения настоящего изобретения в Tris/NaCl буфере (pH 7,5), и помещают в прибор. После трехминутного нагревания прибор автоматически добавляет 100мкл активированного цефалопластинного реагента (Actin, Dade) а затем 100мкл 0,035 M $CaCl_2$ для инициирования реакции коагуляции. Образование сгустков определяют спектрофотометрически и оно измеряется секундами. Эффективность соединения количественно выражают как концентрацию, необходимую для удвоения времени контрольного коагулирования для человеческой плазмы без соединения настоящего изобретения.

Соединения настоящего изобретения можно оценить по их ин vivo антитромботической активности этих соединений на моделях различных животных в качестве примеров венозного тромбоза у человека, и артериального тромбоза соответственно.

Экспериментальная модель венозного тромбоза in vivo на кроликах

Это хорошо охарактеризованная модель венозного тромбоза с большим количеством фибри-

на, которая принята в литературе, и, как показано, является чувствительной к ряду антикоагулянтных препаратов, включая гепарин (Antithrombotic Effect of Recombinant Truncated Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI 1 - 161) in Experimental Venous Thrombosis - a Comparison with Low Molecular Weight Heparin, J. Hoist, B. Lindblad, D. Bergqvist, O. Nordfang, P.B. Ostergaard, Y.G.L. Petersen, G. Nielsen and U. Hedner. Thrombosis and Haemostasis) 71, 214 - 219.

(1994) Эту модель используют с целью оценки способности соединений предотвращать образование венозных тромбов (сгустков) ин vivo, образующихся в местах поражений и частичного стоаза в яремной вене.

Самцов и самок белых Новозеландских кроликов весом 1,5 - 2кг анестезируют 35мг/кг кетамина и 5мг/кг ксилазина в объеме 1мл/кг (внутримышечно). В правую яремную вену вводят канюлю для вливания анестетика (кетамин/ксипазин 17/2,5мг/кг/час при скорости примерно 0,5мл/час) и введения тестовых соединений. В правую сонную артерию вводят канюлю для регистрации кровяного давления и отбора образцов крови. Температуру тела поддерживают при 39°C с помощью GAY-MAR-T-PUMP. Левую внешнюю яремную вену изолируют и все боковые разветвления вдоль, и открытые 2 - 3см сосуда перевязывают. Во внутреннюю лремную вену вводят канюлю как раз над бифуркацией общей яремной вены, и кончик канюли продвигают проксимальне к этой общей яремной вене. 1 сантиметровый сегмент вены изолируют нетравматическими зажимами для сосудои, и относительный стеноз образуется в результате наложения лигатуры вокруг вены с помощью 18G иглы непосредственно ниже дистального зажима. Выделенный сегмент осторожно промывают физиологическим раствором 2 - 3 раза через канюлю во внутренней яремной вене. После этого изолированный сегмент заполняют 0,5мл 0,5% полиоксипропиленового эфира (W-1) в течение 5 минут. W-1 представляет собой детергент, который разрушает слой эндотелиальных клеток сегмента, тем самым создавая тромбогенную поверхность для инициации образования сгустка. Спустя 5 минут W-1 удаляют из сегмента и этот сегмент снова осторожно промывают физиологическим раствором 2-3 раза. Затем зажимы с сосудов удаляют, восстанавливая кровоток через эту часть сосуда. Сгустку дают образовываться и расти в течение 30 минут, после чего вену отрезают сразу под лигатурой, обеспечивающей сужения, и исследуют в отношении потока крови (отсутствие кровотока регистрируют как полную закупорку). Затем весь изолированный сегмент вены лигируют, и образовавшийся сгусток удаляют и взвешивают (вес во влажном состоянии). Влияние тестируемых агентов на окончательный вес сгустков используют как основной результат. Животных поддерживают еще дополнительно в течение 30 минут для получения окончательных фармакодинамических измерений антикоагуляции. Введение лекарства начинают за 15 минут до поражения сосуда W-1, и продолжают во время всего периода образования сгустка и его вызревания. Для оценки параметров гемостаза отбирают триобраз-

ца (по 3 мл каждый), один непосредственно перед введением W-1, второй через 30 минут после удаления зажимов сосудов, а третий по окончании эксперимента. Антитромботическую эффективность выражают как уменьшение веса конечного сгустка в препаратах, обработанных соединением настоящего изобретения по отношению к сосудам животных, обработанных контрольным препаратом. Экспериментальная модель *ин vivo* артериального тромбоза у крыс. Антитромботическую эффективность ингибиторов фактора Ха против артериального тромбоза с высоким содержанием тромбоцитов можно оценить, используя хорошо известную модель FeCl_2 -индуцированного тромбоза в сонной артерии крыс.

(Superior Activity of a Thromboxane Receptor Antagonist as Compared with Aspirin in Rat Models of Arterial and Venous Thrombosis, W A Schumacher, C L Heran, T E Steinbacher, S Youssef and M L Ogletree. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 22: 526 - 533 (1993), Rat Model of Arterial Thrombosis Induced by Ferric Chloride, K D Kurtz, B W Main, and G E Sandusky. *Thrombosis Research*, 60, 269 - 280 (1990), The Effect of Thrombin Inhibition in a Rat Arterial Thrombosis Model,

R J Broersma, L W Kutcher and E F Heminger. *Thrombosis Research* 405 - 412 (1991).

Эту модель широко используют для оценки антитромботического потенциала различных агентов, включая гепарин, и непосредственного действия ингибиторов тромбина.

Крыс штамма Sprague Dawley весом 375 - 450 г анестезируют пентобарбиталом натрия (50 мг/кг внутривенно). После достижения приемлемого уровня анестезии, внутреннюю поверхность шеи бреют и подготавливают для асептической операции. Присоединяют электроды для снятия электрокардиограммы, и второй канал регистрируют на протяжении всего эксперимента. В правую бедренную вену и артерию вводят канюлю с PE-50 трубкой для введения соединения настоящего изобретения и для получения образцов крови и регистрации кровяного давления, соответственно. Осуществляют разрез посередине вентральной поверхности шеи. Открывают и интубируют PE-240 для доступа воздуха для животного. Правую сонную артерию изолируют, и две 4 - 0 шелковые нити располагают вокруг сосуда для облегчения инструментального вмешательства. Электромагнитный зонд потока (0,95 - 1,0 мм зазор) помещают вокруг сосуда для измерения потока крови. Дистально к зонду помещают полоску 4 x 4 мм парафила под сосудом для изоляции его от окружающего слоя мышцы. После того, как осуществляют измерения потока для получения базовой линии, полоску фильтрованной бумаги (2 x 5 мм предварительно насыщенную 35% FeCl_2) помещают на верхнюю часть сосуда в прямом направлении от зонда (вниз по течению) на 10 минут, а затем удаляют. Считают, что FeCl_2 диффундирует в нижележащий сегмент артерии и вызывает дезэндотелиализацию, которая приводит к образованию острого тромбоза. После нанесе-

ния фильтрованной бумаги, пропитанной FeCl_2 , измеряют кровяное давление, поток крови в сонной артерии и частоту ударов сердца в течении периода - 60 минут. После закупорки сосуда (определяемой как достижение нулевого потока крови) или через 60 минут после нанесения фильтрованной бумаги, если потенция сохраняется, артерию лигируют проксимально и дистально по отношению к участку поражения, и сосуд иссекают. Тромб удаляют и взвешивают немедленно, и записывают как основной результат исследования.

После хирургической операции отбирают контрольный образец крови (B1). Все образцы крови отбирают из артериального катетера и смешивают с цитратом натрия во избежание коагуляции. После каждого отбора образца крови катетер заполняют 0,5 мл 0,9% физиологического раствора. Соединение настоящего изобретения вводят внутривенно, начиная через 5 минут после наложения FeCl_2 . Время между нанесением FeCl_2 и временем, когда поток крови в сонной артерии сводится к нулю, регистрируют как время окклюзии (ТТО). Для сосудов, которые не закупоривались, в течение 60 минут, ТТО принимают как величину за 60 минут. Через 5 минут после нанесения FeCl_2 отбирают второй образец крови (B2). После 10 минутного экспонирования FeCl_2 , фильтрованную бумагу удаляют из сосуда, и за животными наблюдают и регистрируют параметры в течение остальной части эксперимента. После достижения нулевого потока крови, отбирают третий образец крови (B3), и сгусток удаляют и взвешивают. Измеряют время кровотечения на подушечках большого пальца ноги, и в то же время получают образцы крови. Коагуляционные профили из времени частичной активации тромбопластина (АРПТ) и времени для протромбина (РТ) осуществляют на всех образцах крови. В некоторых случаях соединение согласно способу настоящего изобретения можно вводить перорально. Крыс фиксируют вручную, используя стандартные способы, и соединения вводят через желудочный зонд, используя 18G изогнутую иглу (объем 5 мл/кг).

Через 15 минут после введения дозы в желудок, животных анестезируют и проводят инструментальные исследования как было указано ранее. Затем эксперименты осуществляют в соответствии с предоставленным ранее протоколом.

В качестве примера Соединение 184 демонстрирует значение КІ и 27,0 нМ, 1,72 мкМ и 2,71 мкМ для фактора Ха, трипсина и тромбина, соответственно. Соединение 45 демонстрирует значение КІ в 94,0 нМ, 129 нМ и 477 нМ для фактора Ха, трипсина и тромбина, соответственно. Соединение 167 демонстрирует значения КІ в 19,0 нМ, 46 нМ и 1,228 мкМ для фактора Ха, трипсина и тромбина, соответственно.

Настоящее изобретение возможно осуществить в других конкретных формах в рамках данного изобретения.

ДП «Український інститут промислової власності» (Укрпатент)
вул. Сим'ї Хохлових, 15, м. Київ, 04119, Україна
(044) 456 – 20 – 90

ТОВ «Міжнародний науковий комітет»
вул. Артема, 77, м. Київ, 04050, Україна
(044) 216 – 32 – 71