

R U
2 5 5 3 4 7 6 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11) 2 553 476⁽¹³⁾ C2

(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
C07C 215/44 (2006.01)
C07C 217/52 (2006.01)
C07C 219/24 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2010107471/04, 01.08.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
01.08.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
02.08.2007 US 60/963,008;
25.01.2008 US 61/062,378

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2011 Бюл. № 25

(45) Опубликовано: 20.06.2015 Бюл. № 17

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: J.A. SECRIST III ET AL., "(+/-)-3-(4-Amino-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-1-yl)-5-(hydroxymethyl)-(16,26,3b,5b)-1,2-cyclopentanediol, the carbocyclic analogue of tubercidin", Journal of Medicinal Chemistry, 1984, 27(4), p. 534-536. WO2006084281 A1, 10.08.2006. WO1993017020 A2, 02.09.1993. WO2003106477 A1, 24.12.2003. RU2141952 C1, 27.11.1999. R. CSUK (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 02.03.2010

(86) Заявка РСТ:
US 2008/009338 (01.08.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2009/042013 (02.04.2009)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Большая Спасская, 25, стр.
3, ООО "Юридическая фирма "Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

АРМИТЭЙДЖ Иан (US),
ЭЛЛИОТ Эрик Л. (US),
ЛЭНГСТОН Мэрианн (US),
ЛЭНГСТОН Стивен П. (US),
МАККАББИН Квентин Дж. (US),
МИЗУТАНИ Хиротаке (US),
СТИРЛИНГ Мэттью (US),
ЧЖУ Лэй (US)

(73) Патентообладатель(и):

МИЛЛЕНИУМ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)

R U
2 5 5 3 4 7 6 C 2

(54) СПОСОБ СИНТЕЗА ИНГИБИТОРОВ Е1-АКТИВИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

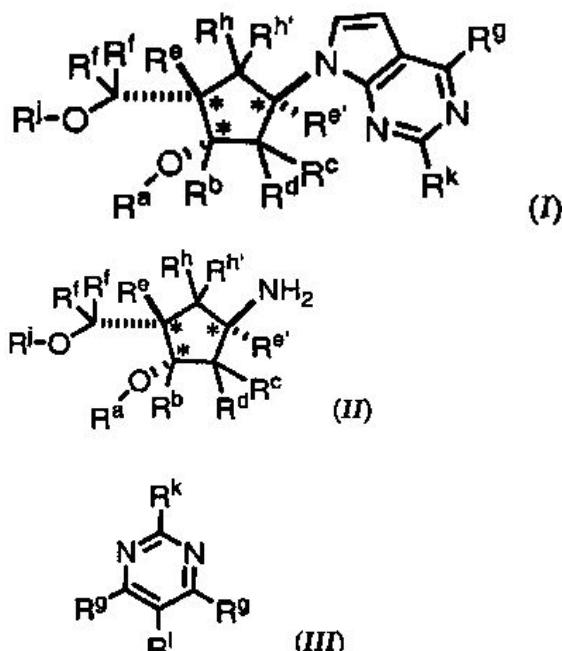
(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения соединения формулы (I). Способ включает стадию связывания соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в присутствии основания с образованием соединения формулы (I). Способ позволяет проводить синтез региоселективно и при этом использовать

полученный продукт без очистки. В формуле (I) стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными; R^b представляет собой водород; R⁰⁰ представляет собой C₁₋₁₀ алифатическую группу или C₆₋₁₄ арильную группу, включающую

R U 2 5 5 3 4 7 6 C 2

одно-три кольца; R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^h , $R^{h'}$, R^k представляют собой водород; R^g представляет собой хлор, фтор, йод или бром; R^m представляет собой защитную группу гидроксила; значения радикалов R^a , R^* , R^c приведены в формуле изобретения. В формулах (II) и (III) R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^g , R^h , $R^{h'}$, R^j , R^k и R^m являются такими, как определено в формуле (I) и R^1 представляет собой $-CH_2CHO$. Изобретение также относится к способам получения соединений формулы (V), (VI), (VId) и к соединению структурной формулы (Pa). Структурные формулы соединений (V), (VI), (VId), (Pa) приведены в формуле изобретения. 6 н. и 9 з.п. ф-лы, 1 табл., 26 пр.



(56) (продолжение):

ET AL., "Biocatalytical transformations—VI. The 4-acetamido-cyclopent-2-ene carboxylate route revisited: Synthesis of (+)- and (-)-aristeromycin", Tetrahedron, vol. 51(20), 1995, p. 5789"5798 . A.HOLY, "Preparation of substituted (+)-5-t-hydroxymethyl-3t-aminocyclopentane-1r,2c-diol derivatives related to carbocyclic ribonucleoside analogs", Collection of czechoslovak chemical communications, 41(2), 1976, p.647-665 . B.M. DOMINGUES ET AL., "2-Azabicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-oneepoxide: A versatile intermediate for the synthesis of cyclopentyl carbocyclic 2-deoxy-, 3-deoxy- & ara- ribonucleoside analogues", Tetrahedron Letters, vol. 40(31), 1999, p. 5783"5786 . L. OTVOS ET AL., "The firststereospecific synthesis of (+)-(1r,2s,4r)-4-amino-2-hydroxy-1-cyclopentanemethanol and (+)- carbocyclic thymidine", Tetrahedron Letters, vol. 28(50), 1987, p. 6381"6384 . M. LEGRAVEREND, "(+/-)-2-Amino-3,4-dihydro-7-[2,3-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-dyclopentyl]-7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-ones: new carbocyclic analogues of 7-deazaguanosine with antiviral activity", Journal of Medicinal Chemistry , 28(10), 1985, p.1477-1480. E. BISAGNI ET AL., "New heterocyclic rearrangement: transformationof1-substituted4-(alkylamino)-1H-pyrrolo[3,2-c]pyridinesintol-substituted4-(alkylamino)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridines (5-aza to 7-azaindoles)", Journal of Organic Chemistry, 47 (8), 1982, p. 1500"1503. J.L. KELLEY ET AL., "Synthesis and anticonvulsant activity of N-benzylpyrrolo[2,3-d]-pyrazolo[3,4-d]- and -triazolo[4,5-d]pyrimidines:imidazole ring-modified analogues of 9-(2-fluorobenzyl)-6-(methylamino)-9H-purine", Journal of Medicinal Chemistry, 38(19), 1995, p. 3884-3888 . M.R.WOOD ET AL., A novel, one-step method for the conversion of primary alcohols into carbamate-protected amines, Tetrahedron Letters, 43, 2002, p.3887-3890

R U 2 5 5 3 4 7 6 C 2

RU 2553476 C2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: 2010107471/04, 01.08.2008

(24) Effective date for property rights:
01.08.2008

Priority:

(30) Convention priority:
02.08.2007 US 60/963,008;
25.01.2008 US 61/062,378

(43) Application published: 10.09.2011 Bull. № 25

(45) Date of publication: 20.06.2015 Bull. № 17

(85) Commencement of national phase: 02.03.2010

(86) PCT application:
US 2008/009338 (01.08.2008)

(87) PCT publication:
WO 2009/042013 (02.04.2009)

Mail address:
129090, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja, 25, str. 3,
OOO "Juridicheskaja firma "Gorodisskij i Partnery"

(19) RU (11) 2 553 476 (13) C2

(51) Int. Cl.
C07D 487/04 (2006.01)
C07C 215/44 (2006.01)
C07C 217/52 (2006.01)
C07C 219/24 (2006.01)

RU 2553476 C2

(72) Inventor(s):

ARMITEhJDZh Ian (US),
EhLLIOT Ehrik L. (US),
LEhNGSTON Mehriann (US),
LEhNGSTON Stiven P. (US),
MAKKABBIN Kventin Dzh. (US),
MIZUTANI Khirotake (US),
STIRLING Mehtt'ju (US),
ChZhU Lehj (US)

(73) Proprietor(s):

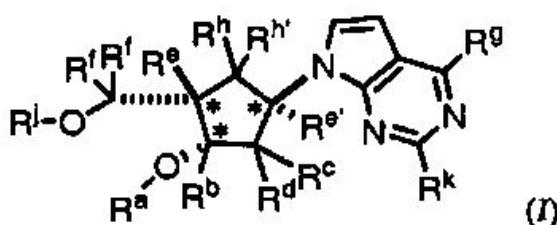
MILLENIUM FARMAS'JuTIKALZ, INK. (US)

(54) METHOD OF SYNTHESISING E1-ACTIVATING ENZYME INHIBITORS

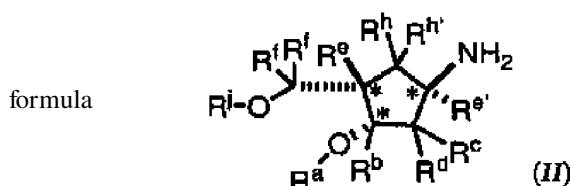
(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

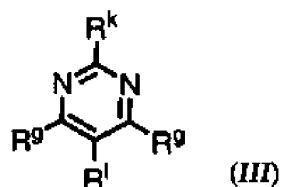
SUBSTANCE: invention relates to a method of obtaining a formula



compound. The method includes a stage of binding a



compound with a formula



compound in the presence of a base with the formation of the formula (I) compound. In formula (I) stereochemical configurations in the positions, marked with asterisks, are relative; R^b represents hydrogen; R⁰⁰ represents a C₁₋₁₀ aliphatic group or a C₆₋₁₄ aryl group, including one-three rings; R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, R^{h'}, R^k represent hydrogen; R^g represents chlorine, fluorine, iodine or bromine; R^m represents a protective hydroxyl group; values of radicals R^a, R^{*}, R^c are given in the invention formula. In formulas (II) and (III) R^a, R^b, R^c

R U 2 5 5 3 4 7 6 C 2

, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^g, R^h, R^{h'}, R^j, R^k and R^m are such as determined in formula (I) and R¹ represents -CH₂CHO. The invention also relates to methods of obtaining compounds of formulae (V), (VI), (VIId) and to a compound of the structural formula (IIa). Structural

formulae of compounds (V), (VI), (VIId), (IIa) are given in the invention formula.

EFFECT: method makes it possible to carry out synthesis in a regioselective way and use the obtained product without purification.

15 cl, 1 tbl, 26 ex

R U 2 5 5 3 4 7 6 C 2

Испрашиваемый приоритет

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 60/963008, поданной 2 августа 2007 г., предварительной заявке на патент США № 61/062378, поданной 25 января 2008 г., каждая из которых включена в

5 данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к способам синтеза ингибиторов фермента, активирующего E1, и промежуточных соединений, используемых в таких способах.

Уровень техники

10 Посттрансляционная модификация белков посредством убиквитин-подобных молекул (ubl), представляет собой важный регуляторный процесс внутри клеток, играющий ключевые роли в регулировании многих биологических процессов, включая клеточное деление, передачу клеточных сигналов и иммунный ответ. Ubl представляют собой малые белки, которые ковалентно присоединяются к лизину белка-мишени посредством

15 изопептидной связи с C-концевым глицином ubl. Убиквитин-подобная молекула изменяет молекулярную поверхность белка-мишени и может воздействовать на такие свойства, как белок-белковые взаимодействия, ферментативная активность, стабильность и клеточная локализация мишени.

20 Убиквитин и другие ubls активируются специфическим ферментом E1, который катализирует образование ацилденилатного промежуточного соединения с C-концевым глицином. Активированная молекула ubl затем переносится к каталитическому остатку цистеина в ферменте E1 через образование промежуточного соединения с тиоэфирной связью. Промежуточное соединение E1-ubl образует ассоциат с E2, в результате чего происходит тиоэфирный обмен, в котором ubl переносится к цистеину активного центра

25 E2. Затем ubl образует конъюгат с белком-мишенью - непосредственно или с участием E3-лигазы - через образование изопептидной связи с аминогруппой боковой цепи лизина в белке-мишени.

20 Нацеливание E1-активирующих ферментов предоставляет уникальную возможность вмешиваться в функционирование различных биохимических путей, важных для поддержания нормального клеточного деления и передачи клеточных сигналов. E1-активирующие ферменты функционируют на первой стадии путей конъюгирования ubl; таким образом, ингибирование E1-активирующего фермента будет специфически модулировать дальнейшие биологические последствия модификации ubl. Как таковое, ингибирование таких активирующих ферментов и ингибирование последующих эффектов 35 конъюгирования ubl, происходящее в результате этого, представляет собой способ вмешательства в нормальное клеточное деление, передачу клеточных сигналов и в некоторые аспекты клеточной физиологии, которые важны для механизмов заболеваний. В частности, такие E1-ферменты, как UAE, NAE и SAE, в качестве регуляторов разнообразных клеточных функций, являются потенциально важными терапевтическими 40 целями в поисках новых подходов к лечению заболеваний и нарушений.

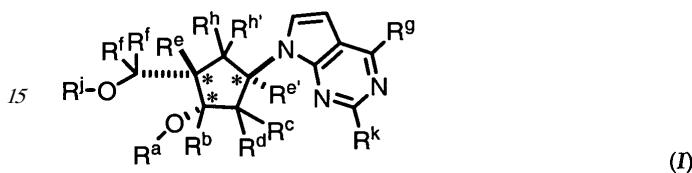
Langston S. et al. в патентной заявке США под серийным номером 11/700614, которая во всей ее полноте включена в данное описание посредством ссылки, раскрывают соединения, которые являются эффективными ингибиторами E1-активирующих ферментов, в частности, NAE. Данные соединения можно применять для ингибирования 45 активности E1 *in vitro* и *in vivo* и их можно применять при лечении нарушений клеточной пролиферации, в частности, рака, и других нарушений, связанных с активностью E1. Одним из классов соединений, описанных Langston et al., являются 4-замещенные (1S,2S,4R)-2-гидрокси-4-{7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил}цикlopентил

метилсульфаматы. Эффективный химический синтез таких соединений может быть весьма затруднительным вследствие наличия в данных соединениях множества стереогенных центров. Поэтому имеется потребность в дополнительных способах получения 4-замещенных ((1S,2S,4R)-2-гидрокси-4-{7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил}цикlopентил)метилсульфаматов.

5 Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к способам и промежуточным соединениям для синтеза 4-замещенных ((1S,2S,4R)-2-гидрокси-4-{7Н-пирроло[2,3-d]пиrimидин-7-ил}цикlopентил)метилсульфаматов, которые можно применять в качестве ингибиторов 10 Е1-активирующего фермента.

В одном аспекте настоящее изобретение относится к способу синтеза соединения формулы (I):



или его соли;

где:

20 стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

25 R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^b представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

30 R^c представляет собой водород, фтор, хлор, $-OH$, $-O-R^m$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

R^d представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

35 R^e представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

$R^{e'}$ представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

40 каждый R^f независимо представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^g представляет собой хлор, фтор, йод или бром;

R^h представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

45 $R^{h'}$ представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

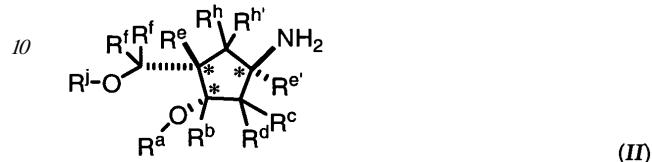
R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый

вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^k представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

5 R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

включающему стадию связывания соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III), с получением соединения формулы (I):



где:

20 стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

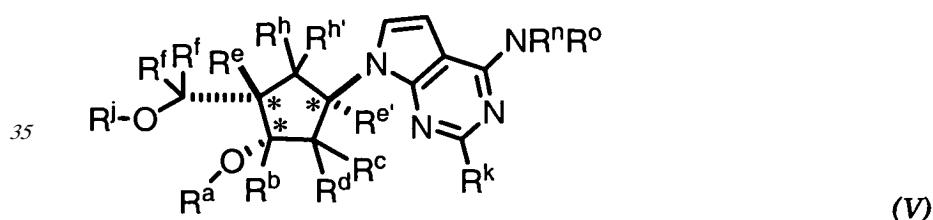
каждый из радикалов R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^g , R^h , $R^{h'}$, R^j , R^k и R^m в формулах (II) и (III) является таким, как определено в формуле (I);

25 R^l представляет собой $-CH_2CHO$ или $-CH_2CH(OR^l)_2$; и

каждый R^l независимо представляет собой алифатическую группу, или два R^l , взятые вместе с промежуточными атомами кислорода и углерода, образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный циклический ацетальный фрагмент.

В некоторых вариантах осуществления способа дополнительно включает стадию:

30 с) обработки соединения формулы (I) амином формулы HNR^nR^o , с получением соединения формулы (V) или его соли:



где:

40 стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

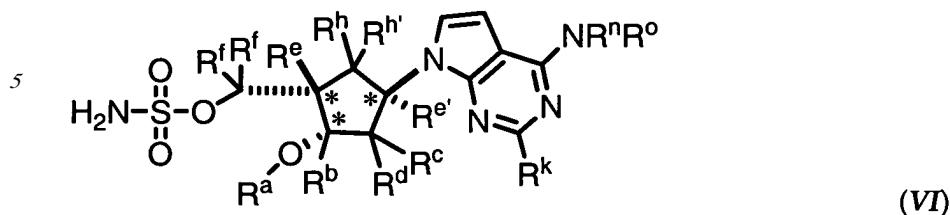
каждый из радикалов R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^g , R^h , $R^{h'}$, R^j , R^k и R^m в формуле (V) является таким, как определено в формуле (I);

R^n представляет собой H или C_{1-4} алифатическую группу; и

45 R^o представляет собой необязательно замещенную C_{1-10} алифатическую группу, арил, гетероарил или гетероциклический радикал.

В некоторых вариантах осуществления способа дополнительно включает стадию:

д) сульфамоилирования соединения формулы (V), где R^j представляет собой водород, с получением соединения формулы (VI) или его соли;

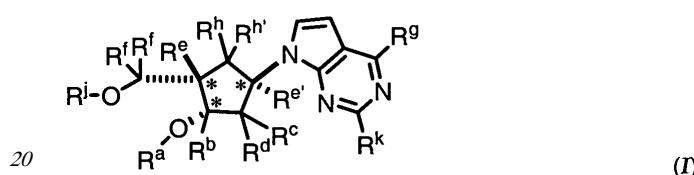


где:

10 стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

каждый их радикалов $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^e', R^f, R^h, R^{h'}, R^k, R^m, R^n$ и R^o в формуле (VI) является таким, как определено в формуле (V).

15 Другой аспект настоящего изобретения относится к другому способу получения соединения формулы (I):



или его соли;

где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

25 R^a представляет собой водород или защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

30 R^b представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^c представляет собой водород, фтор, хлор, $-OH$, $-O-R^m$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

35 R^d представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^e представляет собой водород или алифатическую группу;

40 $R^{e'}$ представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^f независимо представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^g представляет собой хлор, фтор, йод или бром;

45 R^h представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

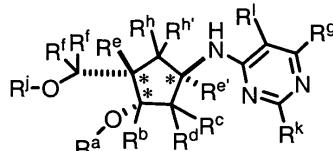
$R^{h'}$ представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или

С₁₋₄фторалифатическую группу;

5 R^j представляет собой водород или защитную группу; или R^j, взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^k представляет собой водород или С₁₋₄алифатическую группу;

10 R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m, взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; включающий обработку соединения формулы (IV):



Кислотой, с получением соединения формулы (I),

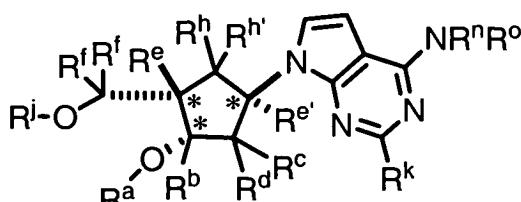
15 где:

каждый из радикалов R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h, R^{h'}, R^j, R^k и R^m в формуле (IV) является таким, как определено в формуле (I);

20 R^l представляет собой -CH₂CH(OR^{l'})₂; и

каждый R^{l'} независимо представляет собой С₁₋₆алифатическую группу, или два R^{l'}, взятые вместе с промежуточными атомами кислорода и углерода, образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный циклический ацетальный фрагмент.

25 Другой аспект настоящего изобретения относится к способу получения соединения формулы (V):



30 или его соли;

где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

35 R^a представляет собой водород или защитную группу; или R^a, взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или R^a, взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

40 R^b представляет собой водород, фтор, С₁₋₄алифатическую группу или С₁₋₄фторалифатическую группу;

R^c представляет собой водород, фтор, хлор, -OH, -O-R^m или необязательно замещенную С₁₋₄алифатическую группу;

45 R^d представляет собой водород, фтор, С₁₋₄алифатическую группу или С₁₋₄фторалифатическую группу;

R^e представляет собой водород или С₁₋₄алифатическую группу;

$R^{e'}$ представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^f независимо представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^h представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

$R^{h'}$ представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

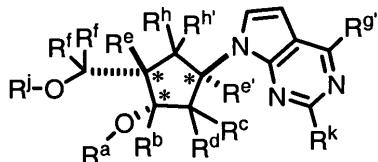
R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами образует циклическую диольную защитную группу;

R^k представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами образует циклическую диольную защитную группу;

R^n представляет собой H или C_{1-4} алифатическую группу;

R^o представляет собой необязательно замещенную C_{1-10} алифатическую группу, арил, гетероарил или гетероциклический радикал; включающий обработку соединения формулы (Ia):



(Ia)

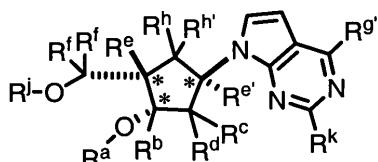
амином формулы $HN R^n R^o$,

где:

каждый из радикалов R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^h , $R^{h'}$, R^j , R^k и R^m в формуле (Ia) является таким, как определено в формуле (V); и

$R^{g'}$ представляет собой уходящую группу.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Ia):



(Ia)

или их соли;

где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными;

R^a представляет собой водород или защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или

R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^b представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^c представляет собой водород, фтор, хлор, $-OH$, $-O-R^m$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

R^d представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^e представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

$R^{e'}$ представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

каждый R^f независимо представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

$R^{g'}$ представляет собой уходящую группу;

R^h представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

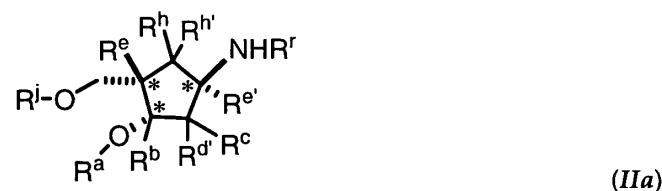
$R^{h'}$ представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^k представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу; и

R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (IIa):



или их соли;

где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными;

R^a представляет собой водород или защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^b представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^c представляет собой водород, фтор, хлор, $-OH$, $-O-R^m$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

R^d' представляет собой водород, фтор, бром, С₁₋₄алифатическую группу или С₁₋₄фторалифатическую группу;

R^e представляет собой водород или С₁₋₄алифатическую группу;

$R^{e'}$ представляет собой водород или С₁₋₄алифатическую группу;

R^h представляет собой водород, фтор, С₁₋₄алифатическую группу или С₁₋₄фторалифатическую группу;

$R^{h'}$ представляет собой водород, фтор, С₁₋₄алифатическую группу или С₁₋₄фторалифатическую группу;

R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами углерода, образует циклическую диольную защитную группу; и

R^r представляет собой водород или защитную группу амина.

Соединения и способы настоящего изобретения включают соединения и способы, описанные выше в общем виде и дополнительно проиллюстрированные подробным описанием способов и соединений, приведенным ниже. Термины, используемые в данном описании, должны согласовываться со следующими определенными значениями, если не указано иное.

Как использовано в данном описании, термин «E1», «E1-фермент» или «E1-активирующий фермент» относится к любому из семейства родственных АТР-зависимых активирующих ферментов, вовлеченных в активирование или стимулирование конъюгирования убиквитина или убиквитин-подобных белков (собирательно обозначаемых «ubl») молекулами-мишениями. E1-активирующие ферменты функционируют через промежуточное образование продукта аденилирования/тиоэфира с переносом соответствующего к соответствующему E2-конъюгирующему ферменту по реакции транстиолирования. Образующийся в результате активированный ubl-E2 стимулирует конечное конъюгирование ubl с белком-мишенью. Субстратами для конъюгирования ubl, регулируемого E1-активирующими ферментами (например, NAE, UAE, SAE) являются разнообразные клеточные белки, которые играют роль в клеточной передаче сигналов, клеточном цикле и обмене белка. Если в контексте не указано иное, термин «E1-фермент» считают относящимся к любому E1-активирующему ферментному белку, включая, но без ограничения, nedd8-активирующий фермент (NAE (APPBP1/Uba3)), убиквитин-активирующий фермент (UAE (Ubal)), sumo-активирующий фермент (SAE (Aosl/Uba2)) или ISG15-активирующий фермент (UbelL), предпочтительно, человеческие NAE, SAE или UAE и, более предпочтительно, NAE.

Термин «ингибитор E1-фермента» или «ингибитор фермента E1» используют для обозначения соединения, имеющего структуру, как определено в данном описании, которое способно взаимодействовать с E1-ферментом и ингибировать его ферментативную активность. Ингибирирование E1-ферментативной активности означает снижение способности E1-фермента активировать убиквитин-подобное (ubl) конъюгирование с субстратным пептидом или белком (например, убиквитинирование,

неддилирование, сумаилирование).

Термин «алифатический» или «алифатическая группа», как использовано в данном описании, означает замещенный или незамещенный линейный, разветвленный или циклический C_{1-12} углеводород, который является полностью насыщенным или который 5 содержит одно или более звеньев ненасыщенности, но который не является ароматическим. Например, подходящие алифатические группы включают замещенные или незамещенные линейные, разветвленные или циклические алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил. В различных вариантах осуществления алифатическая группа 10 имеет 1-12, 1-8, 1-6, 1-4 или 1-3 углерода.

Термины «алкил», «алкенил» и «алкинил», используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, относятся к алифатической группе с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 12 атомов углерода. Для целей настоящего изобретения термин «алкил» будет использован в тех случаях, когда атом углерода, 15 присоединяющий алифатическую группу к остальной части молекулы, является насыщенным атомом углерода. Однако алкильные группы могут включать ненасыщенность при других атомах углерода. Так, алкильные группы включают, но без ограничения, метил, этил, пропил, аллил, пропаргил, бутил, пентил и гексил.

Для целей настоящего изобретения термин «алкенил» будет использован в тех случаях, 20 когда атом углерода, присоединяющий алифатическую группу к остальной части молекулы, образует часть углерод-углеродной двойной связи. Алкенильные группы включают, но без ограничения, винил, 1-пропенил, 1-бутенил, 1-пентенил и 1-гексенил.

Для целей настоящего изобретения термин «алкинил» будет использован в тех случаях, когда атом углерода, присоединяющий алифатическую группу к остальной 25 части молекулы, образует часть углерод-углеродной тройной связи. Алкинильные группы включают, но без ограничения, этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, 1-пентинил и 1-гексинил.

Термин «циклоалифатическая группа», используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к насыщенной или частично ненасыщенной циклической 30 алифатической кольцевой системе, имеющей от 3 до примерно 14 членов, где алифатическая кольцевая система является необязательно замещенной. В некоторых вариантах осуществления циклоалифатическое соединение представляет собой моноциклический углеводород, имеющий 3-8 или 3-6 атомов углерода в кольце. Неограничивающие примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 35 циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил и циклооктадиенил. В некоторых вариантах осуществления циклоалифатическое соединение представляет собой мостиковый или конденсированный бициклический углеводород, имеющий 6-12, 6-10 или 6-8 атомов углерода в кольце, где любое индивидуальное кольцо в бициклической кольцевой системе является 3-8-членным.

40 В некоторых вариантах осуществления два соседних заместителя на циклоалифатическом кольце, взятые вместе с промежуточными атомами кольца, образуют необязательно замещенное конденсированное 5-6-членное ароматическое или 3-8-членное неароматическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Таким образом, термин «циклоалифатический» 45 включает алифатические кольца, которые конденсированы с одним или более арильными, гетероарильными или гетероциклическими кольцами. Неограничивающие примеры включают индапил, 5,6,7,8-тетрагидрохиноксалинил, декагидранафтил или тетрагидранафтил, где радикал или точка присоединения находятся на алифатическом

кольце. Термин «циклоалифатический» можно использовать взаимозаменяемо с терминами «карбоцикл», «карбоциклик», «карбоцикло» или «карбоциклический».

Термины «арил» и «ар», используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, например, «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил» относятся к ⁵ C_6 - C_{14} ароматическому углеводороду, включающему 1-3 кольца, каждое из которых является необязательно замещенным. Предпочтительно, арильная группа представляет собой C_{6-10} арильную группу. Арильные группы включают, но без ограничения, фенил, нафтил и антраценил. В некоторых вариантах осуществления два соседних заместителя ¹⁰ на арильном кольце, взятые вместе с промежуточными атомами кольца, образуют необязательно замещенное 5-6-членное ароматическое или 4-8-членное неароматическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Таким образом, термин «арил», используемый в данном описании, включает группы, в которых ароматическое кольцо конденсировано с одним или более гетероарильными, ¹⁵ циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находятся на ароматическом кольце. Неограничивающие примеры таких конденсированных кольцевых систем включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дibenзофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, карбазолил, ²⁰ акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, флуоренил, инденил, фенантридинил, тетрагидронафтил, индолинил, феноксазинил, бензодиоксанил и бензодиоксолил. Арильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, предпочтительно, моно-, би- или ²⁵ трициклической, более предпочтительно, моно- или бициклической. Термин «арил» можно использовать взаимозаменяемо с терминами «арильная группа», «арильный фрагмент» и «арильное кольцо».

«Аралкил» или «арилалкильная» группа включает арильную группу, ковалентно присоединенную к алкильной группе, каждая из которых независимо является необязательно замещенной. Предпочтительно, аралкильная группа представляет собой C_{6-10} арил(C_{1-6})алкил, C_{6-10} арил(C_{1-4})алкил или C_{6-10} арил(C_{1-3})алкил, включая, но без ограничения, бензил, фенетил и нафтилметил.

Термины «гетероарил» и «гетероар», используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, например, «гетероаралкил» или «гетероаралкоксигруппа», относятся к группам, имеющим от 5 до 14 атомов в кольце, предпочтительно, 5, 6, 9 ³⁵ или 10 атомов в кольце; имеющим 6, 10 или 14 π электронов, обобществленных в циклическом массиве; и имеющим, в дополнение к атомам углерода, от одного до четырех гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и любую кватернизированную форму основного азота. Гетероарильные группы включают, но без ограничения, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, ⁴⁰ изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридинил, пиридинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. В некоторых вариантах осуществления два соседних заместителя на гетероариле, взятые вместе с промежуточными атомами кольца, образуют необязательно замещенное ⁴⁵ конденсированное 5-6-членное ароматическое или 4-8-членное неароматическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Таким образом, термины «гетероарил» и «гетероар-», используемые в данном описании, также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним

или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклическими кольцами, где радикал или точка присоединения находятся на гетероароматическом кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дibenзофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, 5 изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Гетероарильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, предпочтительно, моно-, би- или трициклической, более предпочтительно, моно- или бициклической. Термин «гетероарил» 10 можно использовать взаимозаменяя с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматическая группа», причем любой из таких терминов включает кольца, которые необязательно являются замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, где алкильная и гетероарильная части независимо необязательно являются замещенными.

15 Как использовано в данном описании, термины «гетероцикл», «гетероциклическая группа», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяя и относятся к стабильному 3-7-членному моноциклическому или 7-10-членному конденсированному, или 6-10-членному мостиковому бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является либо насыщенным, либо частично 20 ненасыщенным и имеет, в дополнение к атомам углерода, один или более, предпочтительно, от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. Термин «азот», когда его используют в отношении атома в кольце гетероцикла, включает замещенный азот. Например, в гетероциклическом кольце, имеющем 1-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, данный азот может представлять собой N 25 (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или ⁺NR (как в N-замещенном пирролидиниле). Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к его боковой группе при любом гетероатоме или атome углерода, который обеспечивает образование стабильной структуры, и любой из атомов в кольце может быть 30 необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, но без ограничения, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и хинуклидинил.

35 В некоторых вариантах осуществления два соседних заместителя на гетероциклическом кольце, взятые вместе с промежуточными атомами кольца, образуют необязательно замещенное 5-6-членное ароматическое или 3-8-членное неароматическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома в кольце, выбранных из группы, состоящей из O, N и S. Таким образом, в данном описании термины «гетероцикл», «гетероциклик», «гетероциклическое кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» используются взаимозаменяя; они включают группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил, где 40 радикал или точка присоединения находятся на гетероциклическом кольце. Гетероциклическая группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, предпочтительно, моно-, би- или трициклической, более предпочтительно, моно- или бициклической. Термин «гетероцикликалкил» относится к алкильной группе, замещенной

гетероциклилом, где алкильная и гетероциклическая части независимо являются необязательно замещенными.

Как использовано в данном описании, термин «частично ненасыщенный» относится к фрагменту кольца, который включает не менее одной двойной или тройной связи между атомами в кольце. Термин «частично ненасыщенный» должен охватывать кольца, имеющие множественные центры ненасыщенности, но он не должен включать арильные или гетероарильные фрагменты, как определено в данном описании.

Термины «галогеналифатический», «галогеналкил», «галогеналкенил» и «галогеналкокси», в зависимости от обстоятельств, относятся к алифатической группе, алкилу, алкенилу или алкоксигруппе, которые замещены одним или более атомами галогена. Термин «галоген» или «гало», используемые в данном описании, означают F, Cl, Br или I. Термин «фторалифатический» относится к галогеналифатической группе, где галогеном является фтор. Неограничивающие примеры фторалифатических групп включают -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CH₃ и -CF₂CF₃.

Термин «линкерная группа» или «линкер» означает органическую группу, которая связывает две части соединения. Обычно линкеры включают такой атом, как кислород или сера, такую единицу, как -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, или цепь из атомов, такую как алкиленовая цепь. Молекулярная масса линкера обычно находится в диапазоне примерно от 14 до 200, предпочтительно, в диапазоне 14-96, при длине, соответствующей примерно шести атомам. В некоторых вариантах осуществления линкер представляет собой C₁₋₆алкиленовую цепь.

Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т.е. -(CH₂)_n-, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно, от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода заменены каким-либо заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы. Алкиленовая цепь также может быть замещена в одном или более положений алифатической группой или замещенной алифатической группой.

Алкиленовая цепь может быть также необязательно прервана функциональной группой. Алкиленовая цепь является «прерванной» функциональной группой в том случае, когда внутреннее метиленовое звено заменено функциональной группой.

Примеры подходящих «прерывающих функциональных групп» включают -C(R*)=C(R*)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁺)-, -N(R*)-, -N(R⁺)CO-, -N(R⁺)C(O)N(R⁺)-, -N(R⁺)CO₂-, -C(O)N(R⁺)-, -C(O)-, -C(O)-C(O)-, -CO₂-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R⁺)-, -C(NR⁺)=N-, -C(OR*)=N-, -N(R⁺)-N(R⁺)- или -N(R⁺)S(O)₂-.

Каждый R⁺, независимо, представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу, или два R⁺ при одном и том же атоме азота, взятые вместе с этим атомом азота, образуют 5-8-членное ароматическое или неароматическое кольцо, имеющее, в дополнение к атому азота, 0-2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S. Каждый R* независимо представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную или гетероциклическую группу.

Примеры C₃₋₆алкиленовых цепей, которые «прерваны» -O-, включают -CH₂OCH₂-,

-CH₂O(CH₂)₂-, -CH₂O(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₄-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₃-, -(CH₂)₃O(CH₂)-, -(CH₂)₃O(CH₂)₂- и -(CH₂)₄O(CH₂)-. Другие примеры алкиленовых цепей, которые «прерваны» функциональными группами, включают -CH₂ZCH₂-, -CH₂Z(CH₂)₂-, -CH₂Z(CH₂)₃-, -CH₂Z(CH₂)₄-, -(CH₂)₂ZCH₂-, -(CH₂)₂Z(CH₂)₂-, -(CH₂)₂Z(CH₂)₃-, -(CH₂)₃Z(CH₂)-, -(CH₂)₃Z(CH₂)₂- и -(CH₂)₄Z(CH₂)-, где Z представляет собой одну из «прерывающих» функциональных групп, перечисленных выше.

Специалисту в данной области будет очевидно, что в тех случаях, когда алкиленовая цепь, имеющая разрыв, присоединена к функциональной группе, определенные комбинации являются недостаточно стабильными для фармацевтического применения. В объем настоящего изобретения входят только стабильные или химически приемлемые соединения. Стабильное или химически приемлемое соединение - это такое соединение, химическая структура которого существенно не изменяется при выдерживании при температуре примерно от -80°C до примерно +40°C в отсутствие влаги или других химически активных условий в течение по меньшей мере недели, или соединение, которое сохраняет свою целостность достаточно долго для того, чтобы его можно было использовать для терапевтического или профилактического введения пациенту.

Термин «замещенный», как использовано в данном описании, означает, что водородный радикал определенного фрагмента заменен радикалом указанного заместителя, при условии, что такое замещение в результате дает стабильное или химически приемлемое соединение. Выражение «один или более заместителей», как использовано в данном описании, относится к числу заместителей, которое равно числу, находящемуся в интервале от единицы до максимального числа заместителей, возможного на основе числа доступных мест связывания, при условии, что выполняются вышеуказанные условия стабильности и химической допустимости. Если не указано иное, необязательно замещенная группа может иметь заместитель в каждом положении данной группы, в котором возможно замещение, и заместители могут быть одинаковыми или различными.

Термин «независимо выбранный», как использовано в данном описании, означает, что одинаковые или различные значения могут быть выбраны для многих случаев обращения к данному радикалу в одном соединении.

Арильная группа (включая арильный фрагмент в аралкиле, аралкоксигруппе, арилоксиалкиле и т.п.) или гетероарильная группа (включая гетероарильный фрагмент в гетероаралкиле и гетероаралкоксигруппе, и т.п.) может содержать один или более заместителей. Примеры подходящих заместителей на ненасыщенном атоме углерода арильной или гетероарильной группы включают -галоген, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺)₂, -N(R⁺)₂, -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺)₂, -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺)₂, -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* и -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, где R⁰⁰ представляет собой необязательно замещенную алифатическую или арильную группу, и R⁺ и R* являются такими, как определено выше, или два соседних заместителя, взятые вместе с их промежуточными атомами, образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, имеющее 0-3 атома в кольце, выбранных из группы,

состоящей из N, O и S.

Алифатическая группа или неароматическое гетероциклическое кольцо могут быть замещены одним или более заместителями. Примеры подходящих заместителей на насыщенном углероде алифатической группы или неароматического гетероциклического кольца включают, но без ограничения, такие заместители, которые перечислены выше для ненасыщенного углерода на арильной или гетероарильной группе, и следующие: =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R^{OO}, =N-NHSO₂R^{OO} или =N-R*, где каждый R* и R^{OO} является таким, как определено выше.

Подходящие заместители на атоме азота неароматического гетероциклического кольца включают -R*, -N(R*)₂, -C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ и -NR*SO₂R*; где каждый R* является таким, как определено выше.

Термин «примерно», используемый в данном описании, означает «приблизительно», «в диапазоне», «ориентировочно» или «около». Когда термин «примерно» используют в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон, расширяя его границы выше и ниже предустановленных числовых значений. Как правило, термин «примерно» используют в данном описании для изменения числового значения выше и ниже предусмотренного значения с отклонением 10%.

Термин «содержит», как использовано в данном описании, означает «включает что-либо, но не ограничивается этим».

Если не указано иное, структуры, изображенные в данном описании, также считают включающими соединения, которые отличаются только присутствием одного или более изотопно обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие настоящую структуру за исключением замены атома водорода атомом дейтерия или трития или замены атома углерода ¹³C- или ¹⁴C-обогащенным углеродом, входят в объем настоящего изобретения.

Специалисту в данной области будет также очевидно, что определенные соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в таутомерных формах, причем все такие таутомерные формы соединений входят в объем настоящего изобретения.

Если стереохимическая конфигурация не определена явно, структуры, изображенные в данном описании, считают включающими все стереохимические формы данной структуры; т.е. R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра. Поэтому, если не указано иное, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси соединений согласно настоящему изобретению, входят в объем настоящего изобретения. Например, соединения формулы (VI), где R^C представляет собой -OH, могут иметь R- или S-конфигурацию при атоме углерода, несущем R^C. Как R-, так и S-стереохимические изомеры, а также все их смеси, включены в объем настоящего изобретения.

Там, где стереохимическая конфигурация при данном асимметрическом центре определена структурой, изображенная конфигурация является относительной по отношению к другим асимметрическим центрам в молекуле, если не указано иное. Там, где стереохимическая конфигурация определена химическим названием, обозначения (rel), (R*) и (S*) свидетельствуют об относительной стереохимии, тогда как обозначения (R), (S), (+), (-) и (abs) свидетельствуют об абсолютной стереохимии.

В соединениях формул (I)-(VI) стереохимические конфигурации, изображенные в положениях, отмеченных звездочками, являются относительными, если явно не указана абсолютная стереохимия. Предпочтительно, диастереомерная чистота соединения

составляет не менее 80%, более предпочтительно, не менее 90%, еще более предпочтительно, не менее 95% и, наиболее предпочтительно, не менее 99%. Термин «диастереомерная чистота», как использовано в данном описании, относится к количеству соединения, имеющего изображенную относительную стереохимию,

5 выраженному в процентах от общего количества всех присутствующих диастереомеров.

В некоторых вариантах осуществления стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными, а также относительными конфигурациями. Предпочтительно, энантиомерная чистота соединения составляет не менее 80%, более предпочтительно, не менее 90%, еще более

10 предпочтительно, не менее 95% и, наиболее предпочтительно, не менее 99%. Термин «энантиомерная чистота», как использовано в данном описании, относится к количеству соединения, имеющего изображенную относительную стереохимию, выраженному в процентах от общего количества изображенного соединения и его энантиомера.

Методы определения диастереомерной и энантиомерной чистоты хорошо известны

15 в данной области. Диастереомерную чистоту можно определять любым аналитическим методом, который может выявить различия между соединением и его диастереомерами. Примеры подходящих аналитических методов включают, но без ограничения, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (ЯМР), газовую хроматографию (ГХ) и высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ). Аналогично,

20 энантиомерную чистоту можно определять любым аналитическим методом, который может выявить различия между соединением и его энантиомером. Примеры подходящих аналитических методов включают, но без ограничения, ГХ или ВЭЖХ с использованием хирального материала, наполняющего колонку. Энантиомеры можно также различать посредством ГХ или ВЭЖХ с использованием ахирального материала, наполняющего

25 колонку, если предварительно проводить дериватизацию оптически обогащенным дериватизирующим средством, например, кислотой Мошера. Аналогично, энантиомеры можно также различать посредством ЯМР, если предварительно проводить дериватизацию оптически обогащенным дериватизирующим средством.

Термин «защитная группа гидроксила», как использовано в данном описании,

30 относится к химической группе, которая: i) взаимодействует с гидроксильной функциональной группой субстрата, образуя защищенный субстрат; ii) стабильна в реакционных условиях, которым будет подвергнут защищенный субстрат; и iii) может быть удалена из защищенного субстрата с освобождением гидроксильной функциональной группы в условиях, совместимых с другими функциональными

35 группами, присутствующими в субстрате. Термин «циклическая диольная защитная группа», как использовано в данном описании, относится к химической группе, которая: i) взаимодействует с диольной функциональной группой субстрата, образуя защищенный субстрат; ii) стабильна в реакционных условиях, которым будет подвергнут защищенный субстрат; и iii) может быть удалена из защищенного субстрата с освобождением

40 диольной функциональной группы в условиях, совместимых с другими функциональными группами, присутствующими в субстрате. Гидроксильные группы 1,2- и 1,3-диолов можно защитить индивидуально защитными группами гидроксила или можно защитить совместно циклической диольной защитной группой.

Термин «кислото-лабильная защитная группа», как использовано в данном описании,

45 относится к химической группе, которая: i) взаимодействует с функциональной группой субстрата, образуя защищенный субстрат; ii) стабильна в реакционных условиях, которым будет подвергнут защищенный субстрат; и iii) может быть удалена из защищенного субстрата с освобождением функциональной группы в кислых условиях,

совместимых с другими функциональными группами, присутствующими в субстрате. Аминные и гидроксильные группы относятся к таким функциональным группам, которые можно защитить кислото-лабильной защитной группой.

Термин «защитная группа амина», как использовано в данном описании, относится к химической группе, которая: i) взаимодействует с функциональной группой амина в субстрате, образуя защищенный субстрат; ii) стабильна в реакционных условиях, которым будет подвергнут защищенный субстрат; и iii) может быть удалена из защищенного субстрата с освобождением амина в кислых условиях, совместимых с другими функциональными группами, присутствующими в субстрате.

Защитные группы гидроксила, циклические диольные защитные группы, кислото-лабильные защитные группы и защитные группы амина, подходящие для использования в способах и для соединений настоящего изобретения, известны специалистам в данной области. Химические свойства таких защитных групп, способы их введения и удаления можно найти, например в P.G.M. Wuts and T.W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed.), John Wiley & Sons, NJ (2007).

Способы и соединения настоящего изобретения дополнительно проиллюстрированы подробным описанием и наглядными примерами, приведенными ниже.

В первом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) путем связывания соединения формулы (II) с соединением формулы (III).

В одном варианте осуществления, где R¹ представляет собой -CH₂CH(OR^{1'})₂ и каждый R^{1'} независимо представляет собой C₁₋₆алифатическую группу, или два R^{1'}, взятые вместе с промежуточными атомами кислорода и углерода, образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный циклический ацетальный фрагмент, способ включает стадии:

- 25 а) обработки соединения формулы (II) или его соли соединением формулы (III) в присутствии основания, с получением соединения формулы (IV); и
- б) обработки реакционной смеси, содержащей соединение формулы (IV), кислотой, с получением соединения формулы (I).

Стадия а) включает реакцию нуклеофильного замещения между соединением формулы (II) и соединением формулы (III), с получением соединений формулы (IV). Соединения формулы (IV) могут быть затем преобразованы в соединения формулы (I) без выделения в условиях стадии б). Альтернативно, соединения формулы (IV) могут быть выделены и/или очищены методами, известными специалистам в данной области, и преобразованы в соединения формулы (I) в отдельной реакции. (См. J.A. Sechrist et al. *J. Med. Chem.*, 1984, 27, 534-536; R.B. Talekar and R.H. Wightman *Tetrahedron*, 1997, 53, 3831-3842). Стадия б) включает обработку кислотой, ведущую к кислотно-катализируемому удалению ацетальных групп одновременно с циклизацией и образованием 7Н-пирроло[2,3-d]пиридин-7-ильной кольцевой системы.

Стадию а) можно удобно проводить в присутствии такого основания, как основание щелочноземельного металла или основание органического амина. Примеры основания щелочноземельного металла включают, но не ограничиваются ими, карбонат калия, карбонат натрия, карбонат кальция, гидроксид лития, гидроксид калия, гидроксид натрия, гидрокарбонат лития, гидрокарбонат калия, гидрокарбонат натрия, гидрид лития, гидрид калия, гидрид натрия, трет-бутоксид лития, трет-бутоксид калия и трет-бутоксид натрия. Другие основания щелочноземельного металла включают, но не ограничиваются ими, карбонат цезия и гидроксид цезия. Основания органических аминов включают, но не ограничиваются ими, триалкиламины, циклические амины, пиридины и замещенные пиридины. Примеры таких веществ включают, но не

ограничиваются ими, триэтиламин, триэтилендиамин, пиридин, коллидин, 2,6-лутидин, 4-диметиламинопиридин, ди-трет-бутилпиридин, N-метилморфолин, N-метилпиперидин, тетраметилгуанидин, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен и N,N'-дизопропилэтиламин. Другие основания 5 органических аминов включают, но не ограничиваются ими, 1-азабицикло[2.2.2]октан, трибутиламин и трипропиламин. Предпочтительно, основание, используемое на стадии а), выбирают из карбоната калия, гидрокарбоната калия, карбоната натрия, гидрокарбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, триэтиламина, N,N'-дизопропилэтиламина, пиридина и 2,6-лутидина.

10 Обработку на стадии а) можно проводить при температуре окружающей среды или при повышенной температуре реакции, хотя результатом повышенных температур может быть более короткое время реакции. Выбор соответствующей температуры реакции и времени реакции в значительной степени будет зависеть от используемого основания и растворителя. Специалист в данной области сможет выбрать подходящую 15 температуру реакции и время реакции с учетом применяемых условий реакции.

В некоторых вариантах осуществления стадии а) можно проводить при температурах реакции не ниже, чем примерно 20°C, 45°C или 60°C. В некоторых вариантах осуществления стадии а) можно проводить при температурах реакции не выше, чем 20 120°C, 105°C или 90°C. Любые диапазоны, охватывающие такие высокие и низкие температуры, включены в объем настоящего изобретения. Стадию а), предпочтительно, проводят при температурах реакции в диапазоне примерно от 20°C до примерно 120°C, примерно от 45°C до примерно 105°C или примерно от 60°C до примерно 90°C.

Кислота, используемая на стадии б), является минеральной кислотой или органической кислотой. Примеры минеральных кислот включают, но не ограничиваются ими, 25 хлористоводородную кислоту, серную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Примеры органических кислот включают, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, щавелевую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и 30 трифторметансульфоновую кислоту. Предпочтительно, кислоту на стадии б) выбирают из группы, состоящей из хлористоводородной кислоты, серной кислоты, трифторуксусной кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты, трихлоруксусной кислоты, уксусной кислоты и муравьиной кислоты.

Обработку на стадии б), предпочтительно, проводят при температуре окружающей 35 среды или при повышенной температуре реакции, хотя результатом повышенных температур может быть более короткое время реакции. Выбор соответствующей температуры реакции и времени реакции в значительной степени будет зависеть от используемой кислоты и растворителя. Специалист в данной области сможет выбрать подходящую температуру реакции и время реакции с учетом применяемых условий реакции.

В некоторых вариантах осуществления стадии б) можно проводить при температурах реакции не ниже, чем примерно 20°C, 40°C или 50°C. В некоторых вариантах осуществления стадии б) можно проводить при температурах реакции не выше, чем примерно 45 90°C, 70°C, 60°C или 50°C. Любые диапазоны, охватывающие такие высокие и низкие температуры, включены в объем настоящего изобретения. Предпочтительно, стадию б) проводят при температурах реакции в диапазоне примерно от 20°C до примерно 90°C, примерно от 40°C до примерно 60°C или примерно от 50°C до примерно 60°C. В некоторых других вариантах осуществления стадии б), предпочтительно,

проводят при температуре реакции в диапазоне примерно от 45°C до примерно 60°C.

В некоторых вариантах осуществления стадию a) и стадию b) независимо проводят в растворителе или разбавителе, содержащем одно или более из следующих: этанол, изопропанол, втор-бутанол, этилацетат, метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорид

5 углерода, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диметоксиэтан, 1,4-диоксан, толуол, анизол, ацетонитрил, N,N'-диметилформамид, N,N'-диметилацетамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид или их смеси. В определенных вариантах осуществления каждую из стадий a) и b) проводят в растворителе, содержащем водный этанол, водный изопропанол, водный втор-бутанол, водный тетрагидрофуран, водный 10 1,4-диоксан или их смеси. В некоторых вариантах осуществления каждую из стадий a) и b) проводят в растворителе, содержащем этанол, изопропанол, втор-бутанол, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан или их смесь.

В некоторых вариантах осуществления после завершения реакции реакционной смеси дают возможность охлаждаться до температуры окружающей среды, затем ее

15 концентрируют и добавляют к водному раствору, после чего полученный продукт отделяют фильтрованием и сушат. В некоторых вариантах осуществления концентрированную реакционную смесь добавляют к воде. В некоторых других вариантах осуществления концентрированную реакционную смесь добавляют к водному раствору хлорида натрия. В еще одной группе некоторых других вариантов 20 осуществления концентрированную реакционную смесь добавляют к водному раствору основания, чтобы нейтрализовать кислоту, введенную на стадии b). Примеры водного раствора основания включают, но не ограничиваются ими, водный карбонат натрия, водный карбонат калия и водный бикарбонат натрия.

Предпочтительно, способ, включающий стадии a) и b) получения соединений формулы

25 (I), где R¹ представляет собой -CH₂CH(OR^{1'})₂, характеризуется по меньшей мере одним из следующих признаков:

- (i) основание на стадии a) представляет собой триэтиламин;
- (ii) обработку на стадии a) проводят в водном изопропаноле;
- 30 (iii) обработку на стадии b) проводят в водном изопропаноле;
- (iv) кислота на стадии b) представляет собой хлористоводородную кислоту;
- (v) обработку на стадии a) проводят при температуре реакции в диапазоне примерно от 60°C до примерно 90°C; и
- 35 (vi) обработку на стадии b) проводят при температуре реакции в диапазоне примерно от 40°C до примерно 60°C.

В некоторых вариантах осуществления, где R¹ представляет собой -CH₂CH(OR^{1'})₂, соединения формулы (IV) можно выделять и необязательно очищать методами, известными специалистам в данной области, и преобразовать в соединения формулы (I) в отдельной реакции. В таких вариантах осуществления условия являются такими, 40 как описано выше для стадии b). Предпочтительно, способ получения соединения формулы (I) из соединения формулы (IV), где R¹ представляет собой -CH₂CH(OR^{1'})₂, характеризуется по меньшей мере одним из следующих признаков:

- (i) обработку проводят в водном изопропаноле;
- (ii) кислота представляет собой хлористоводородную кислоту; и
- 45 (iii) обработку проводят при температуре реакции в диапазоне примерно от 50°C до примерно 60°C.

В другом варианте осуществления способ получения соединения формулы (I)

включает обработку соединения формулы (II) соединением формулы (III), где R¹ представляет собой -CH₂CHO, в присутствии основания. В данном варианте осуществления связывание соединения формулы (II) и формулы (III), с получением соединения формулы (I), происходит в одну стадию, стадию aa):

5 аа) обработка соединения формулы (II) или его соли соединением формулы (III) в присутствии основания.

Подходящие и предпочтительные основания, растворители и температура реакции для стадии aa) являются такими, как описано выше для стадии a).

10 Предпочтительно, способ получения соединения формулы (I), включающий обработку соединения формулы (II) соединением формулы (III), где R¹ представляет собой -CH₂CHO, в присутствии основания, характеризуется по меньшей мере одним из следующих признаков:

(i) основание на стадии aa) представляет собой триэтиламин;

15 (ii) обработку на стадии aa) проводят в изопропаноле; и

(iii) обработку на стадии aa) проводят при температуре реакции в диапазоне примерно от 60°C до примерно 90°C.

В некоторых вариантах осуществления после завершения реакции реакционной смеси дают возможность охладиться до температуры окружающей среды, затем ее

20 концентрируют и добавляют к водному раствору, после чего полученный продукт отделяют фильтрованием и сушат. В некоторых вариантах осуществления концентрированную реакционную смесь добавляют к воде. В некоторых других вариантах осуществления концентрированную реакционную смесь добавляют к водному раствору хлорида натрия. В еще одной группе некоторых других вариантов

25 осуществления концентрированную реакционную смесь добавляют к водному раствору основания. Примеры водного раствора основания включают, но не ограничиваются ими, водный карбонат натрия, водный карбонат калия и водный бикарбонат натрия.

В некоторых вариантах осуществления способ, описанный выше, дополнительно включает стадию

30 с) обработки соединения формулы (I) амином формулы HNRⁿR⁰, с получением соединения формулы (V) или его соли.

В некоторых вариантах осуществления стадию с) можно удобно проводить в присутствии кислоты или основания. В некоторых вариантах осуществления основание представляет собой основание щелочноземельного металла или основание

35 органического амина. Примеры таких оснований описаны выше для стадии a).

Предпочтительно, основание на стадии с) выбирают из карбоната калия, гидрокарбоната калия, карбоната натрия, гидрокарбоната натрия, гидроксида натрия, гидроксида калия, триэтиламина, N,N'-диизопропилэтиламина, пиридина и 2,6-лугидина. Основание можно использовать в эквимолярных количествах, в избытке или, если это

40 приемлемо, в качестве растворителя для реакции.

В некоторых вариантах осуществления обработку на стадии с) проводят в растворителе или разбавителе, содержащем одно или более из следующих: этанол, изопропанол, втор-бутанол, н-бутанол, этилацетат, метиленхлорид, хлороформ,

45 тетрахлорид углерода, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диметоксистан, 1,4-диоксан, толуол, анизол, N,N'-диметилформамид, N,N'-диметилацетамид, N-

метилпирролидинон, диметилсульфоксид, диглил или их смеси. В некоторых вариантах осуществления стадию с) можно проводить в воде или в смеси водных растворителей, содержащей один или более из растворителей, перечисленных выше. В некоторых

вариантах осуществления стадии с) можно проводить без растворителя или разбавителя, используя избыток амина HNR^nR^0 . В некоторых вариантах осуществления обработку на стадии с) проводят в растворителе или разбавителе, включающем одно или более из следующих: толуол, анизол, N,N' -диметилформамид, втор-бутанол, диглим, 5 диметилацетамид или N -метилпирролидинон.

Предпочтительно, обработку на стадии с) проводят при температуре окружающей среды или при повышенных температурах реакции. В некоторых вариантах осуществления обработку на стадии с) проводят в условиях микроволнового облучения. Выбор соответствующей температуры реакции и времени реакции будет в значительной 10 степени зависеть от используемого основания и растворителя. Специалист в данной области сможет выбрать подходящую температуру реакции и время реакции с учетом применяемых условий проведения реакции.

В некоторых вариантах осуществления стадии с) можно проводить при температурах реакции не ниже, чем примерно 50°C , 90°C или 130°C . В некоторых вариантах 15 осуществления стадии с) можно проводить при температурах реакции не выше, чем примерно 160°C или 145°C . Любые диапазоны, охватывающие такие высокие и низкие температуры, включены в объем настоящего изобретения. Предпочтительно, стадию с) проводят при температурах реакции в диапазоне примерно от 50°C до примерно 160°C , примерно от 90°C до примерно 145°C или примерно от 130°C до примерно 145°C .

Обработку на стадии с) можно необязательно проводить при повышенном 20 реакционном давлении. Специалист в данной области сможет выбрать подходящее реакционное давление с учетом применяемых условий проведения реакции. В некоторых вариантах осуществления стадии с) можно проводить при реакционном давлении не ниже, чем примерно 3,4 атм или 4,8 атм. В некоторых вариантах осуществления стадии с) можно проводить при реакционном давлении не выше, чем примерно 8,2 атм или 7,5 25 атм. Любые диапазоны, охватывающие такие высокие и низкие реакционные давления, включены в объем настоящего изобретения. Если на стадии с) применяют повышенное реакционное давление, данную стадию, предпочтительно, проводят при реакционном давлении в диапазоне примерно от 3,4 атм до примерно 8,2 атм или примерно от 4,8 30 атм до примерно 6,8 атм. В некоторых других вариантах осуществления, если на стадии с) применяют повышенное реакционное давление, такое давление, предпочтительно находится в диапазоне примерно от 4,8 атм до примерно 6,8 атм.

В некоторых вариантах осуществления после завершения стадии с) реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и давления и экстрагируют 35 растворителем, таким как этилацетат, изопропилацетат, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, толуол или трет-бутилметиловый эфир. В некоторых других вариантах осуществления после завершения стадии с) реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и давления, концентрируют и добавляют 40 непосредственно к воде или такому растворителю, как этилацетат, метиленхлорид, ацетон, изопропилацетат, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, толуол, трет-бутилметиловый эфир, диэтиловый эфир или ацетонитрил, для осаждения продукта. Затем продукт отделяют фильтрованием и сушат.

Предпочтительно, способ получения соединения формулы (V) из соединения формулы (I), включающий стадию с), характеризуется по меньшей мере одним из следующих 45 признаков:

- (i) указанное основание на стадии с) представляет собой N,N' -дизопропилэтиламин;
- (ii) обработку на стадии с) проводят во втор-бутаноле;
- (iii) обработку на стадии с) проводят при температуре реакции в диапазоне примерно

от 130°C до примерно 145°C; и

(iv) обработку на стадии с) проводят при реакционном давлении в диапазоне примерно от 4,8 атм до примерно 6,8 атм.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы

5 (V), как определено выше, включающему обработку соединения формулы (Ia), как определено выше, амином формулы HNR^nR^0 . В некоторых вариантах осуществления $\text{R}^{g'}$ представляет собой галоген, $-\text{O}-\text{R}^s$, $-\text{S}-\text{R}^t$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^t$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^t$; где R^s представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, алкилсульфонил, фторалкилсульфонил, необязательно 10 замещенный арил или необязательно замещенный арилсульфонил, и R^t представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу или необязательно замещенный арил.

Соединения формулы (Ia), где $\text{R}^{g'}$ представляет собой $-\text{O}-\text{R}^s$, $-\text{S}-\text{R}^t$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^t$ или $-\text{S}^{15}(\text{O})_2\text{R}^t$, можно получить из соединения формулы (I) способами, известными специалистам в данной области. Например, R^g в соединении формулы (I) можно заменить алcoxидом или тиолом, с получением соединения формулы (Ia), где $\text{R}^{g'}$ представляет собой $-\text{O}-\text{R}^s$, $-\text{S}-\text{R}^t$, где R^s представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу 20 или необязательно замещенный арил, или R^t представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу или необязательно замещенный арил.

Соединения, где $\text{R}^{g'}$ представляет собой $-\text{S}-\text{R}^t$, можно дополнительно окислить, с 25 получением соединений, где $\text{R}^{g'}$ представляет собой $-\text{S}(\text{O})\text{R}^t$ или $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^t$.

Для получения соединения формулы (Ia), где $\text{R}^{g'}$ представляет собой $-\text{O}-\text{R}^s$, когда R^s 30 представляет собой алкилсульфонил, фторалкилсульфонил или необязательно замещенный арилсульфонил, R^g в соединении формулы (I) сначала должен быть преобразован в гидроксильную группу, с последующей обработкой соответствующим 35 сульфонилхлоридом или ангидридом. Преобразование R^g в гидроксильную группу может быть осуществлено непосредственно обработкой в присутствии основания, такого как NaOH , или, альтернативно, из соединения формулы (Ia), где $\text{R}^{g'}$ представляет собой $-\text{OCH}_3$, которое можно гидролизовать до соответствующего спирта обработкой водным NaOH или триметилсиланхлоридом с йодидом натрия.

Замещение $\text{R}^{g'}$ в соединениях формулы (Ia) соединением HNR^nR^0 можно удобно 40 проводить в присутствии основания, такого как основание щелочноземельного металла или основание органического амина. Примеры подходящих оснований описаны выше для стадии с). Основание можно использовать в эквимолярном количестве, в избытке или, если это приемлемо, в качестве растворителя для реакции.

Замещение $\text{R}^{g'}$ в соединениях формулы (Ia) соединением HNR^nR^0 можно удобно 45 проводить в присутствии подходящего растворителя или разбавителя. Примеры подходящих растворителей описаны выше для стадии с). В некоторых вариантах осуществления замещение $\text{R}^{g'}$ можно проводить без растворителя или разбавителя, используя избыток амина HNR^nR^0 .

Замещение $\text{R}^{g'}$ в соединениях формулы (Ia) соединением HNR^nR^0 , предпочтительно,

проводят при температуре окружающей среды или при повышенных температурах реакции. Подходящие температуры и диапазоны температур являются такими, как описано выше для стадии с).

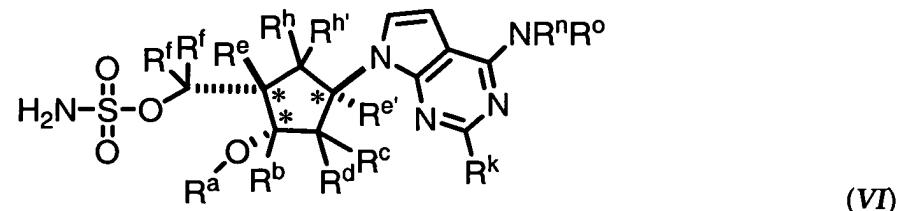
Замещение R^g' в соединениях формулы (Ia) соединением HNR^nR^o можно необязательно проводить при повышенном давлении реакции. Подходящие давления и диапазоны давлений являются такими, как описано выше для стадии с).

В некоторых вариантах осуществления замещение $R^{g'}$ в соединениях формулы (Ia) соединением HNR^nR^0 можно также проводить в присутствии палладиевого катализатора и/или системы лиганда. Подходящими системами металлических катализаторов являются такие, как описано в публикациях Prim D. et al. *Tetrahedron*, 2002, 58, 20412 и Gunda P. et al. *Angew. Chem. Int'l. Ed.*, 2004, 43, 6372. Подходящие основания включают, но не ограничиваются ими, трет-бутоксид натрия, карбонат цезия и K_3PO_4 . Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, толуол, 1,4-диоксан, трет-бутанол и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления, когда используют палладиевый катализатор и/или систему лиганда, $R^{g'}$ представляет собой хлорид, бромид, йодид, трифлат или $-O-R^s$, где R^s представляет собой необязательно замещенный арилсульфонил. В определенных таких вариантах осуществления $R^{g'}$ представляет собой хлорид, бромид или трифлат.

В некоторых вариантах осуществления способ настоящего изобретения дополнительно включает стадию:

д) сульфамоилирования соединения формулы (V), где R^j представляет собой водород, с получением соединения формулы (VI) или его соли:



где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными; и

каждый их радикалов $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, R^{h'}, R^k, R^m, R^n$ и R^o в формуле (VI) является таким, как определено в формуле (V).

Соединения формулы (VI), которые представляют собой эффективные ингибиторы E1-активирующих ферментов, в частности, NAE, раскрыты Langston S. et al. в патентной заявке США с серийным номером 11/700614, которая включена в данное описание посредством ссылки во всей ее полноте, включая все формулы и описания всех родов и подродов, раскрытых в указанной заявке.

Если R^j в соединении формулы (V) является отличным от водорода, т.е. если R^j представляет собой защитную группу гидроксила, он должен быть удален до преобразования в соединение формулы (VI). Стадия снятия защиты может быть осуществлена способами, известными специалисту в данной области.

В некоторых вариантах осуществления стадия сульфамоилирования d) включает стадии:

I-A) обработки основания в растворителе раствором $R^uNHS(O)_2Cl$, где R^u представляет собой водород или кислото-лабильную защитную группу;

5 II-A) обработки реакционной смеси, образованной на стадии I-A), соединением формулы (V); и

6 III-A) необязательно обработки реакционной смеси, образованной на стадии II-A), кислотой.

Стадии d) I-A), II-A) и III-A) можно удобно проводить в присутствии подходящего растворителя или разбавителя, который может быть одинаковым или отличаться для каждой из стадий d) I-A), II-A) и III-A). Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются ими, этилацетат, метиленхлорид, хлороформ, тетрахлорид углерода, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметоксистан, толуол, анизол, ацетонитрил, N,N'-диметилформамид, N,N'-диметилацетамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид и их смеси. В некоторых вариантах 10 осуществления каждой из стадий d) I-A), II-A) и III-A) проводят в растворителе, содержащем этилацетат, тетрагидрофуран, 2-метилтетрагидрофуран, диметоксистан, 15 ацетонитрил, N,N'-диметилацетамид, N-метилпирролидинон, DME или их смеси.

Основание на стадии d) I-A) представляет собой основание органического амина.

Примеры оснований органических аминов включают, но не ограничиваются ими, 20 триалкиламины, пиридин и замещенные пиридины. Примеры таких веществ включают, но не ограничиваются ими, триметиламин, триэтиламин, триэтилендиамин, пиридин, коллидин, 2,6-лутидин, 4-диметиламинопиридин, 2,6-ди-трет-бутилпиридин, 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин, 1-азабицикло[2.2.2]октан, трибутиламин, трипропиламин, 25 диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,5-диазабицикло [4.3.0]нон-5-ен, спартеин и N,N'-дизопропилэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления на стадии d) I-A) $R^uNHS(O)_2Cl$ добавляют к растворителю со скоростью, достаточной для поддержания температуры реакции ниже примерно 15°C; и на стадии d) II-A) реакционную смесь охлаждают, предпочтительно, до температуры примерно от -10°C и 0°C, и затем добавляют соединение формулы (V) 30 в чистом виде или в виде раствора в растворителе.

В других вариантах осуществления стадии d) I-A) проводят при температуре окружающей среды и на стадии d) II-A) реакционную смесь охлаждают, предпочтительно, до температуры примерно от -10°C и 0°C и затем добавляют соединение формулы (V) в чистом виде или в виде раствора в растворителе. В некоторых вариантах 35 осуществления стадии d) I-A) проводят при температуре окружающей среды и затем добавляют соединение формулы (V) в чистом виде или в виде раствора в растворителе при температуре окружающей среды на стадии d) II-A). В некоторых вариантах осуществления после добавления соединения формулы (V) реакционной смеси дают возможность нагреться до температуры окружающей среды.

40 В некоторых других вариантах осуществления стадия сульфамоилирования d) включает стадии:

I-B) обработки соединения формулы (V) основанием;

II-B) обработки реакционной смеси, образованной на стадии I-B), раствором R^uNHS

45 $(O)_2Cl$, где R^u представляет собой водород или кислото-лабильную защитную группу; и

III-B) необязательно, обработки реакционной смеси, образованной на стадии III-B), кислотой.

Стадии d) I-B), II-B) и III-B) можно удобно проводить в присутствии подходящего растворителя или разбавителя, который может быть одинаковым или различным для каждой из стадий d) I-B), II-B) и III-B). Примеры подходящих растворителей являются такими, как описано выше для стадий d) I-A), II-A) и III-A).

5 Основание на стадии d) I-B) представляет собой сильное основание. Примеры сильных оснований включают, но не ограничиваются ими, н-бутиллитий, трет-бутиллитий, дизопропиламид лития, дизопропиламид калия, гексаметилдисилазан лития, гексаметилдисилазан калия, гексаметилдисилазан натрия и трет-бутоксид калия.

10 В соединениях формулы $R^uNHS(O)_2Cl$, R^u представляет собой водород или защитную группу амина. В некоторых вариантах осуществления R^u представляет собой водород. В других вариантах осуществления R^u представляет собой кислото-лабильную защитную группу. В определенных конкретных вариантах осуществления R^u представляет собой 15 $-C(O)N(Ph)_2$. В других конкретных вариантах осуществления R^u представляет собой $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, где каждый R^v независимо выбран из необязательно замещенной C_{1-10} алифатической группы или необязательно замещенного арила, и R^w представляет собой необязательно замещенную C_{1-10} алифатическую группу или необязательно замещенный арил. В некоторых других конкретных вариантах осуществления R^u 20 представляет собой $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, где каждый R^v независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-10} алифатической группы, и R^w представляет собой необязательно замещенную C_{1-10} алифатическую группу или необязательно замещенный арил. В еще одной группе других конкретных вариантов осуществления R^u 25 представляет собой $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, где один R^v представляет собой необязательно замещенную C_{1-10} алифатическую группу, и другой R^v , взятый вместе с R^w , образует необязательно замещенное C_{3-6} циклоалифатическое кольцо.

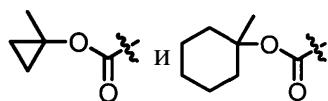
30

В некоторых вариантах осуществления R^w представляет собой метил или фенил. В некоторых вариантах осуществления каждый R^v независимо представляет собой метил, этил, бутил, гексил, октил или фенил. В некоторых других вариантах осуществления, 35 каждый R^v независимо представляет собой водород, метил или этил. В некоторых других вариантах осуществления один R^v , взятый вместе с R^w , представляет собой циклопропил или циклогексил. В предпочтительных вариантах осуществления R^u 40 представляет собой $-C(O)OCMe_3$, $-C(O)OC(Me)_2Ph$, $-C(O)OC(Et)_2Ph$ или $-C(O)OC$ (октил) $_2Ph$. В других предпочтительных вариантах осуществления R^u представляет собой $-C(O)OCH_2Ph$ или $-C(O)OCH(Me)Ph$. В еще одной группе предпочтительных вариантов осуществления R^u 45 представляет собой $C(O)OC(Me)_2Et$,



В определенных предпочтительных вариантах осуществления R^u выбирают из группы,

состоящей из $-\text{C}(\text{O})\text{OCMe}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_2\text{Ph}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}(\text{Me})\text{Ph}$, $\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{Me})_2\text{Et}$,



5 В некоторых других вариантах осуществления стадия сульфамоилирования d) включает стадии:

I-C) обработки соединения формулы (V) сульфамоилирующим реагентом $\text{R}^{\text{u}}\text{N}^-\text{S}(\text{O})_2\text{X}^+$ и кислотой; и

10 II-C) необязательно обработки реакционной смеси, образованной на стадии I-C), кислотой; где R^{u} имеет значения и предпочтительные значения, как описано выше.

15 В соединениях формулы $\text{R}^{\text{u}}\text{N}^-\text{S}(\text{O})_2\text{X}^+$ X представляет собой третичный амин или азотсодержащий гетероарил. В некоторых вариантах осуществления X представляет собой третичный амин. Примеры подходящих третичных аминов включают, но не ограничиваются ими, триметиламин, триэтиламин, триэтилендиамин, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен, спартеин и N,N' -диизопропилэтапамин. Другие примеры подходящих третичных аминов включают, но не ограничиваются ими, трибутиламин, 1-азабицикло[2.2.2]октан, N,N' -диметилпиперазин, N-этилморфолин и трипропиламин.

20 В некоторых других вариантах осуществления, X представляет собой азотсодержащий гетероарил. Примеры подходящего азотсодержащего гетероарила включают, но не ограничиваются ими, незамещенный или замещенный пиридин, незамещенный или замещенный имидазол и незамещенный или замещенный пиррол.

25 В некоторых других вариантах осуществления, X представляет собой пиридин или замещенный пиридин. Примеры пиридинов или замещенных пиридинов включают, но не ограничиваются ими, пиридин, коллидин, 2,6-лутидин, 4-диметиламинопиридин, 2,6-ди-трет-бутилпиридин и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин.

30 В предпочтительных вариантах осуществления X выбирают из группы, состоящей из триэтиламина, триэтилендиамина, 1-азабицикло[2.2.2]октана, N,N' -диметилпиперазина, N-этилморфолина и пиридина. В определенных предпочтительных вариантах осуществления X представляет собой триэтилендиамин.

35 Стадии d) I-C) и II-C) можно удобно проводить в присутствии подходящего растворителя или разбавителя. Примеры подходящих растворителей являются такими, как описано выше для стадий d) I-A), H-A) и III-A).

40 Кислота, используемая на стадии d) I-C), может быть минеральной или органической кислотой. Примеры минеральных кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Примеры органических кислот включают, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, изомасляную кислоту, 40 бензойную кислоту, муравьиную кислоту, щавелевую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и трифторметансульфоновую кислоту.

45 В некоторых вариантах осуществления на стадии d) I-C) обработку проводят при такой скорости, чтобы поддерживать температуру реакции ниже, чем примерно 10°C. В некоторых вариантах осуществления на стадии d) I-C), обработку проводят при температуре окружающей среды. В некоторых других вариантах осуществления на стадии d) I-C) реакционную смесь обрабатывают дополнительными порциями

сульфамоилирующего реагента и кислоты до тех пор, пока реакция не завершится. В некоторых таких вариантах осуществления обработку дополнительными порциями проводят при комнатной температуре. В других таких вариантах осуществления обработку дополнительными порциями проводят при температурах реакции ниже, чем

5 примерно 10°C.

В некоторых вариантах осуществления стадия сульфамоилирования d) включает стадии:

I-D) обработки соединения формулы (V) сульфамоилирующим реагентом R^uN^-S

10 $(O)_2X^+$; и

II-D) необязательно, обработки реакционной смеси, образованной на стадии d) I-D), кислотой;

где R^u и X имеют значения и предпочтительные значения, как описано выше.

В некоторых вариантах осуществления обработки на стадии d) I-D) происходит

15 тогда, когда смешивают соединение формулы (V) и соединение формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$ и затем добавляют подходящий растворитель или разбавитель. В некоторых других вариантах осуществления, обработка на стадии d) I-D) происходит тогда, когда

20 соединение формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$ добавляют к соединению формулы (V) в подходящем растворителе или разбавителе. В еще одной группе некоторых других вариантов осуществления обработки на стадии d) I-D) происходит тогда, когда соединение формулы (V) добавляют к соединению формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$ в подходящем растворителе или разбавителе.

25 Стадии d) I-D) и II-D) можно удобно проводить в присутствии подходящего растворителя или разбавителя, которые могут быть одинаковыми или отличаться для каждой из стадий d) I-D) и II-D). Примеры подходящих растворителей являются такими, как описано выше для стадий d) I-A), II-A) и III-A). В некоторых вариантах осуществления стадии d) I-D) и II-D) проводят в растворителе, содержащем ацетонитрил, N,N'-
30 диметилацетамид, N,N'-диметилформамид, N-метилпирролидинон, диметилсульфоксид или их смеси.

Обработку на стадии d) I-D), предпочтительно, проводят при температуре окружающей среды или при повышенной температуре реакции. Специалист в данной области сможет выбрать подходящую температуру реакции и время реакции с учетом

35 применяемых условий проведения реакции.

В некоторых вариантах осуществления стадии d) I-D) можно проводить при температурах реакции не ниже, чем примерно 0°C, 25°C или 40°C. В некоторых вариантах осуществления стадии d) I-D) можно проводить при температурах реакции не выше, чем 55°C, 65°C или 95°C. Любой диапазон, охватывающий такие высокие и низкие 40 температуры реакции, включен в объем настоящего изобретения. Предпочтительно, стадию d) I-D) проводят при температурах реакции в диапазоне примерно от 0°C до примерно 95°C, примерно от 25°C до примерно 65°C или примерно от 40°C до примерно 55°C.

Предпочтительно, способ получения соединения формулы (VI) из соединения 45 формулы (V), включающий стадии d) I-D) и II-D, характеризуется по меньшей мере одним из следующих признаков:

(i) обработку на стадии d) I-D) проводят в ацетонитриле; и

(ii) обработку на стадии d) I-D) проводят при температуре реакции в диапазоне

примерно от 40°C до примерно 55°C.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$ образуют *in situ* прежде обработки на стадии d) I-C) или стадии d) I-D).

5 В некоторых других вариантах осуществления соединение формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$ выделяют перед его использованием на стадии d) I-C) или стадии d) I-D). В некоторых таких вариантах осуществления получение соединения формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$, где R^u представляет собой $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$, включает следующие стадии:

- 10 I-E) обработку $(R^w)(R^v)_2C-OH$ хлорсульфонилизоцианатом;
 II-E) обработку реакционной смеси, образованной на стадии I-E), веществом X; и
 III-E) выделение сульфамоилирующего реагента $R^uN^-S(O)_2X^+$;

15 где R^v , R^w и X имеют значения и предпочтительные значения, как описано выше.

Стадии I-E), II-E) и III-E) можно удобно проводить в присутствии подходящего растворителя или разбавителя. Примеры подходящих растворителей являются такими, как описано выше для стадий d) I-A), II-A) и III-A).

В некоторых вариантах осуществления на стадии I-E) хлорсульфонилизоцианат

20 добавляют к охлажденному раствору $(R^w)(R^v)_2C-OH$ в подходящем растворителе с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже примерно 10°C. В некоторых вариантах осуществления на стадии I-E), $(R^w)(R^v)_2C-OH$ добавляют к охлажденному раствору хлорсульфонилизоцианата в подходящем растворителе с такой скоростью, 25 чтобы поддерживать температуру ниже примерно 15°C. В некоторых вариантах осуществления на стадии II-E), X добавляют к реакционной смеси, образованной на стадии I-E), с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже примерно 15°C. В некоторых вариантах осуществления сульфамоилирующий реагент выделяют путем концентрирования реакционной смеси. В некоторых других вариантах осуществления, 30 сульфамоилирующий реагент выделяют путем концентрирования реакционной смеси стадии III-E) с последующим перемешиванием остатка в другом растворителе, чтобы образовался твердый осадок, который может быть выделен фильтрованием и высушен. В некоторых вариантах осуществления сульфамоилирующий реагент выделяют непосредственно на стадии III-E) путем фильтрования из реакционной смеси стадии II-E).

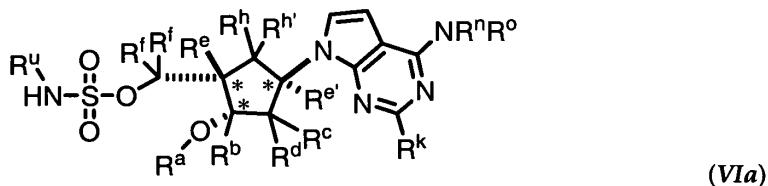
35 В некоторых вариантах осуществления соединение формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$ выделяют в виде комплекса, дополнительно включающего гидрохлоридную соль X. В некоторых вариантах осуществления отношение соединения формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$ к гидрохлоридной соли X в комплексе составляет менее единицы. В некоторых других вариантах осуществления отношение соединения формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$ к гидрохлоридной соли X в комплексе равно примерно единице. В некоторых других вариантах осуществления отношение соединения формулы $R^uN^-S(O)_2X^+$ к 45 гидрохлоридной соли X в комплексе составляет более единицы.

В некоторых вариантах осуществления, когда R^u представляет собой водород, соединение формулы (VI) может быть непосредственно выделено и необязательно очищено после стадии d) II-A) или стадии d) II-B) методами, известными специалисту в

данной области.

В других вариантах осуществления, когда R^u представляет собой кислото-лабильную защитную группу, реакционную смесь обрабатывают кислотой на стадии d) III-A) или стадии d) III-B) или стадии d) II-C) или стадии d) II-D). Для использования в реакции подходят минеральные кислоты, кислоты Льюиса и органические кислоты. Примеры минеральных кислот включают, но не ограничиваются ими, хлористоводородную кислоту, серную кислоту, бромистоводородную кислоту, азотную кислоту и фосфорную кислоту. Примеры подходящих кислот Льюиса включают, но не ограничиваются ими, $SnCl_4$, $(CH_3)_3SiI$, $Mg(ClO_4)_2$, BF_3 , $ZnBr_2$, $Sn(OTf)_2$ и $Ti(OiPr)_4$. Примеры органических кислот включают, но не ограничиваются ими, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, бензойную кислоту, муравьиную кислоту, щавелевую кислоту, трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, метансульфоновую кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и трифторметансульфоновую кислоту.

В некоторых других вариантах осуществления, когда R^u представляет собой кислото-лабильную защитную группу, соединение, характеризуемое формулой (VIa), где каждый из радикалов R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^h , $R^{h'}$, R^k , R^m , R^n и R^o в формуле (VIa) является таким, как определено выше в формуле (VI), может быть непосредственно выделено и необязательно очищено после стадии d) II-A) или стадии d) II-B), или стадии d) I-C), или стадии d) I-D) методами, известными специалисту в данной области. Затем соединение формулы (VIa) можно в отдельной реакции обработать кислотой для удаления защитной группы R^u , применяя такие же реакции, как описано в данном описании для стадии d) III-A) или стадии d) III-B) или стадии d) II-C) или стадии d) II-D), для получения соединения формулы (VI). Специалисту в данной области будет очевидно, что в тех случаях, когда R^u в соединениях формулы (VIa) представляет собой кислото-лабильную защитную группу, могут быть альтернативные условия снятия защиты, которые удалят группу R^u с получением соединения формулы (VI):



В некоторых вариантах осуществления, где R^u представляет собой кислото-лабильную защитную группу, после удаления кислото-лабильной защитной группы обработкой кислотой реакционную смесь нейтрализуют при завершающей обработке и соединение формулы (VI) выделяют в виде свободного основания. В таких вариантах осуществления соединение формулы (VI) можно выделить в виде твердого вещества после завершающей обработки путем концентрирования растворителя или разбавителя и обработки метиленхлоридом, трифтортолуолом или их смесью. Получаемое в результате твердое вещество можно выделить фильтрованием. В некоторых других вариантах осуществления соединение формулы (VI) может быть выделено в виде соли.

В некоторых других вариантах осуществления, когда R^u представляет собой защитную группу амина, соединение, характеризуемое формулой (VIa), где каждый из радикалов R^a , R^b , R^c , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^f , R^h , $R^{h'}$, R^k , R^m , R^n и R^o в формуле (VIa) является таким, как определено выше в формуле (VI), может быть непосредственно выделено и необязательно очищено после стадии d) II-A) или стадии d) II-B), или стадии d) I-C), или

стадии d) I-D) методами, известными специалисту в данной области. Затем соединение формулы (VIa) может быть преобразовано в соединение формулы (VI) посредством удаления защитной группы амина R^u , способами, известными специалисту в данной области.

5 В отношении соединений и способов, описанных в данном описании, применимы следующие предпочтительные значения.

В формулах (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V) и (VI) каждый из R^b , R^h и $R^{h'}$ независимо представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или

10 C_{1-4} фторалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый из R^b , R^h и $R^{h'}$ независимо представляет собой водород, фтор, метил, этил или трифторметил. В предпочтительных вариантах осуществления каждого из R^b , R^h и $R^{h'}$ представляет собой водород.

15 В формулах (I), (Ia), (II), (IV), (V) и (VI) R^d представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^d представляет собой водород, фтор, метил, этил или трифторметил. В предпочтительных вариантах осуществления R^d представляет собой водород.

20 В формуле (IIa) $R^{d'}$ представляет собой водород, фтор, бром, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления $R^{d'}$ представляет собой водород, фтор, метил, этил или трифторметил. В других вариантах осуществления $R^{d'}$ представляет собой водород или бром. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления $R^{d'}$ представляет собой водород. В некоторых других предпочтительных вариантах осуществления $R^{d'}$ представляет собой бром.

25 30 В формулах (I), (Ia), (II), (IV), (V) и (VI) каждый R^f независимо представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждый R^f независимо представляет собой водород, фтор, метил, этил или трифторметил. В предпочтительных вариантах осуществления каждый R^f представляет собой водород.

35 40 В формулах (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V), (VI) каждый из R^e и $R^{e'}$ независимо представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления каждого из R^e и $R^{e'}$ независимо представляет собой водород, метил или этил. В предпочтительных вариантах осуществления каждого из R^e и $R^{e'}$ представляет собой водород.

45 В формулах (I), (Ia), (III), (IV), (V) и (VI) R^k представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^k представляет собой водород, метил или этил. В предпочтительных вариантах осуществления R^k представляет собой водород.

В формулах (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V) и (VI) R^c представляет собой водород, фтор,

хлор, -OH, -OR^m или необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^c представляет собой водород, -OH, фтор или метил. В предпочтительных вариантах осуществления R^c представляет собой водород, -OH или -O-R^m. В более предпочтительных вариантах осуществления R^c представляет собой водород или -OH. В других более предпочтительных вариантах осуществления R^c представляет собой водород.

В формулах (I), (Ia), (II), (IIa), (IV), (V) и (VI), каждый R^a и R^j независимо представляет собой водород или защитную группу гидроксила, и R^m представляет собой защитную группу гидроксила. R^a, взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, может образовывать циклическую диольную защитную группу, или R^a, взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, может образовывать циклическую диольную защитную группу, или R^j, взятый вместе с R^m, может образовывать циклическую диольную защитную группу. Предпочтительные значения для защитных групп гидроксила и циклических диольных защитных групп приведены ниже.

В некоторых вариантах осуществления R^a представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R^j представляет собой водород. В определенных конкретных вариантах осуществления как R^a, так и R^j, представляют собой водород.

В некоторых вариантах осуществления защитную группу гидроксила выбирают из группы, состоящей из сильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группы, -C(O)-R^{aa} и -C(O)-O-R^{aa}, где R^{aa} представляет собой необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу или необязательно замещенный арил.

В некоторых вариантах осуществления сильную защитную группу выбирают из триметилсилила (TMS), триэтилсилила (TES), триизопропилсилила (TIPS), трет-бутилдиметилсилила (TBDMS) и трет-бутилдифенилсилила (TBDPS). В некоторых вариантах осуществления необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую защитную группу выбирают из метоксиметила, бензила (Bn), п-метоксибензила (PMB), 9-флуоренилметила (Fm), дифенилметила (бензидрил, DPM) и т.п. В некоторых вариантах осуществления защитную группу -C(O)-R^{aa} выбирают из ацетила, формила, пивалоила, бензоила и т.п. В некоторых вариантах осуществления защитную группу -C(O)-O-R^{aa} выбирают из бензилоксикарбонила (Cbz), метоксикарбонила, трет-бутоксикарбонила (t-Boc), флуоренилметоксикарбонила (Fmoc) и т.п.

В некоторых вариантах осуществления циклическая диольная защитная группа представляет собой 1,2-циклическую диольную защитную группу. В некоторых вариантах осуществления циклическая диольная защитная группа представляет собой 1,3-циклическую диольную защитную группу. В некоторых других вариантах осуществления циклическая диольная защитная группа представляет собой -C(R^{aa})(R^{bb})-, где R^{aa} является необязательно замещенной C₁₋₄алифатической группой или необязательно замещенным арилом, и R^{bb} представляет собой водород или необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую группу. В некоторых предпочтительных

вариантах осуществления R^{aa} представляет собой водород или метил. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R^{bb} представляет собой метил, фенил или 4-метоксифенил.

5 В формулах (I), (III) и (IV) R^g представляет собой хлор, фтор, йод или бром. В некоторых предпочтительных вариантах осуществления R^g представляет собой хлор или фтор. В определенных предпочтительных вариантах осуществления R^g представляет собой хлор.

10 В формуле (Ia) $R^{g'}$ представляет собой галоген, $-O-R^s$, $-S-R^t$, $-S(O)R^t$ или $-S(O)_2R^t$; где R^s представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, алкилсульфонил, фторалкилсульфонил необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилсульфонил, и R^t представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую 15 группу или необязательно замещенный арил. В некоторых вариантах осуществления $R^{g'}$ представляет собой хлор, фтор, йод, метоксигруппу, этоксигруппу, замещенную или незамещенную феноксигруппу, мезилат ($-OSO_2CH_3$), тозилат ($-OSO_2C_6H_4CH_3$), трифлат ($-OSO_2CF_3$), метилсульфонил и бензилсульфонил. В предпочтительных 20 вариантах осуществления $R^{g'}$ представляет собой хлор, фтор, бром, мезилат, тозилат или трифлат.

25 В формулах (III) и (IV) R^l представляет собой $-CH_2-CH(O)$ или $-CH_2CH(OR')_2$, где каждый R' независимо представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, или два R' , взятые вместе с промежуточными атомами кислорода и углерода, образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный циклический ацетальныи фрагмент. В некоторых вариантах осуществления два R' , взятые вместе с промежуточными атомами кислорода и углерода, образуют необязательно замещенный 5- или 6-членный 30 циклический ацетальныи фрагмент. В некоторых таких вариантах осуществления два R' , взятые вместе с промежуточными атомами кислорода и углерода, образуют необязательно замещенный 1,3-диоксановый или 1,3-диоксолановый фрагмент. В некоторых других вариантах осуществления каждый R' независимо представляет собой C_{1-3} алифатическую группу. В определенных конкретных вариантах осуществления 35 каждый R' представляет собой метил или этил.

40 В аминах формулы $HN R^n R^o$ и в соединениях формул (V) и (VI), R^n представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^n представляет собой водород, метил или этил. В предпочтительных вариантах осуществления R^n представляет собой водород.

45 В аминах формулы $HN R^n R^o$ и в формулах (V) и (VI) R^o представляет собой необязательно замещенную C_{1-10} алифатическую группу, арил, гетероарил или гетероциклическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^o представляет собой необязательно замещенную C_{1-10} алифатическую группу. В некоторых вариантах осуществления R^o представляет собой необязательно замещенное циклоалифатическое

или гетероциклическое кольцо. В других вариантах осуществления R^0 представляет собой арильное или гетероарильное кольцо. В определенных вариантах осуществления R^0 представляет собой моно-, би- или трициклическую кольцевую систему. В некоторых 5 других определенных вариантах осуществления R^0 представляет собой моно- или бициклическую кольцевую систему.

В некоторых таких вариантах осуществления кольцо, представленное R^0 , выбрано из группы, состоящей из фуранила, тиенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, 10 тиадиазолила, фенила, нафтила, пиранила, пиридила, пиридазинила, пиrimидинила, пиразинила, триазинила, индолизинила, индолила, изоиндолила, индазолила, бензимидазолила, бензтиазолила, бензотиенила, бензофуранила, пуринила, хинолила, изохинолила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила, 15 птеридинила, тетрагидрофуранила, тетрагидротиенила, пирролидинила, пирролидонила, пиперидинила, пирролинила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, декагидрохинолинила, оксазолидинила, пiperазинила, диоксамила, диоксоламила, диазепинила, оксазепинила, тиазепинила, морфолинила, хинуклидинила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, индамила, фенантридинила, 20 тетрагидронафтила, индолинила, бензодиоксамила, бензодиоксоламила, хромамила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила, циклооктенила, циклооктадиенила, бициклогептанила и бициклооктанила. В определенных вариантах осуществления кольцо, представленное R^0 , представляет собой необязательно 25 замещенный индамил, тетрагидронафтил или хроманил.

В таких вариантах осуществления кольцо или кольцевая система, представленные R^0 , могут быть необязательно замещенными на любом из их кольцевых компонентов или на них обоих, и заместители могут быть одинаковыми или различными. В частности, каждый способный к замещению ненасыщенный углерод в кольце является 30 незамещенным или замещен 0-2 группами R^P , и каждый способный к замещению насыщенный углерод в кольце является незамещенным или замещен 0-2 группами R^Q . Радикалы R^P и R^Q имеют значения, описанные ниже.

Каждый R^P независимо выбран из группы, состоящей из фтора, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, 35 $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, или C_{1-4} алифатической группы или C_{1-4} фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$.

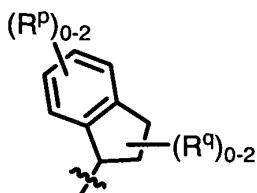
Каждый R^Q независимо выбран из группы, состоящей из фтора, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, 40 $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, или C_{1-4} алифатической группы, или C_{1-4} фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, или C_{1-4} фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, при условии, что когда два R^Q присоединены к одному и тому же атому углерода, один из них должен быть выбран из группы, состоящей из фтора, 45 $-CO_2R^{5x}$, $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ и C_{1-4} алифатической группы или C_{1-4} фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$;

или два R^q при одном и том же атоме углерода вместе образуют =O или =C(R^{5x})₂.

R^{4x} представляет собой водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄фторалкил или C₆₋₁₀ар(C₁₋₄)алкил,

арильная часть которого может быть необязательно замещенной, и R^{4y} представляет собой водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄фторалкил или C₆₋₁₀ар(C₁₋₄)алкил, арильная часть которого может быть необязательно замещенной, или необязательно замещенное 5- или 6-членное арильное, гетероарильное или гетероциклическое кольцо; или R^{4x} и R^{4y}, взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, имеющее, в дополнение к атому азота, 0-2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S. Каждый R^{5x} независимо представляет собой водород, C₁₋₄алкил, C₁₋₄фторалкил или необязательно замещенный C₆₋₁₀арил или C₆₋₁₀ар(C₁₋₄)алкил.

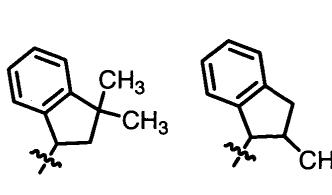
В некоторых вариантах осуществления в аминах формулы HNRⁿR⁰ и в формулах (V), (VI), (VIa) и (VIb) кольцо или кольцевая система, представленные R⁰, представлены формулой (VII):



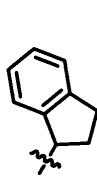
(VII)

где радикалы R^p и R^q имеют значения, описанные выше.

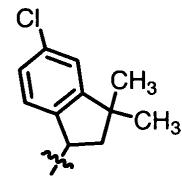
25 В некоторых других вариантах осуществления в аминах формулы HNRⁿR⁰ и в формулах (V), (Va), (VI), (VIa), (VIb), (VIc) и (VIId) кольцо или кольцевая система, представленные R⁰, выбраны из группы, состоящей из:



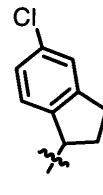
(VII)-i



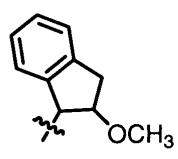
(VII)-ii



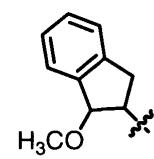
(VII)-iii



(VII)-iv



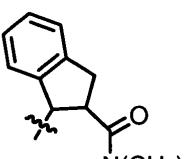
(VII)-vi



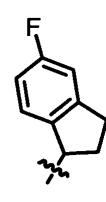
(VII)-vii



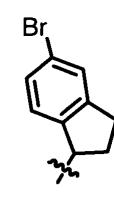
(VII)-viii



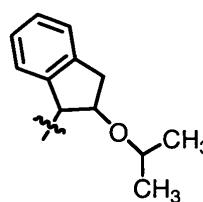
(VII)-ix



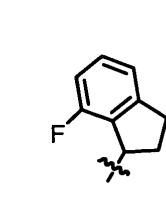
(VII)-x



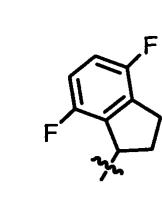
(VII)-xi



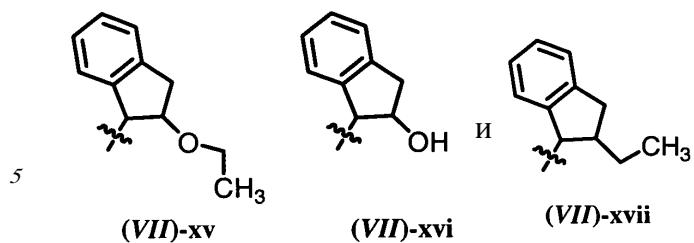
(VII)-xii



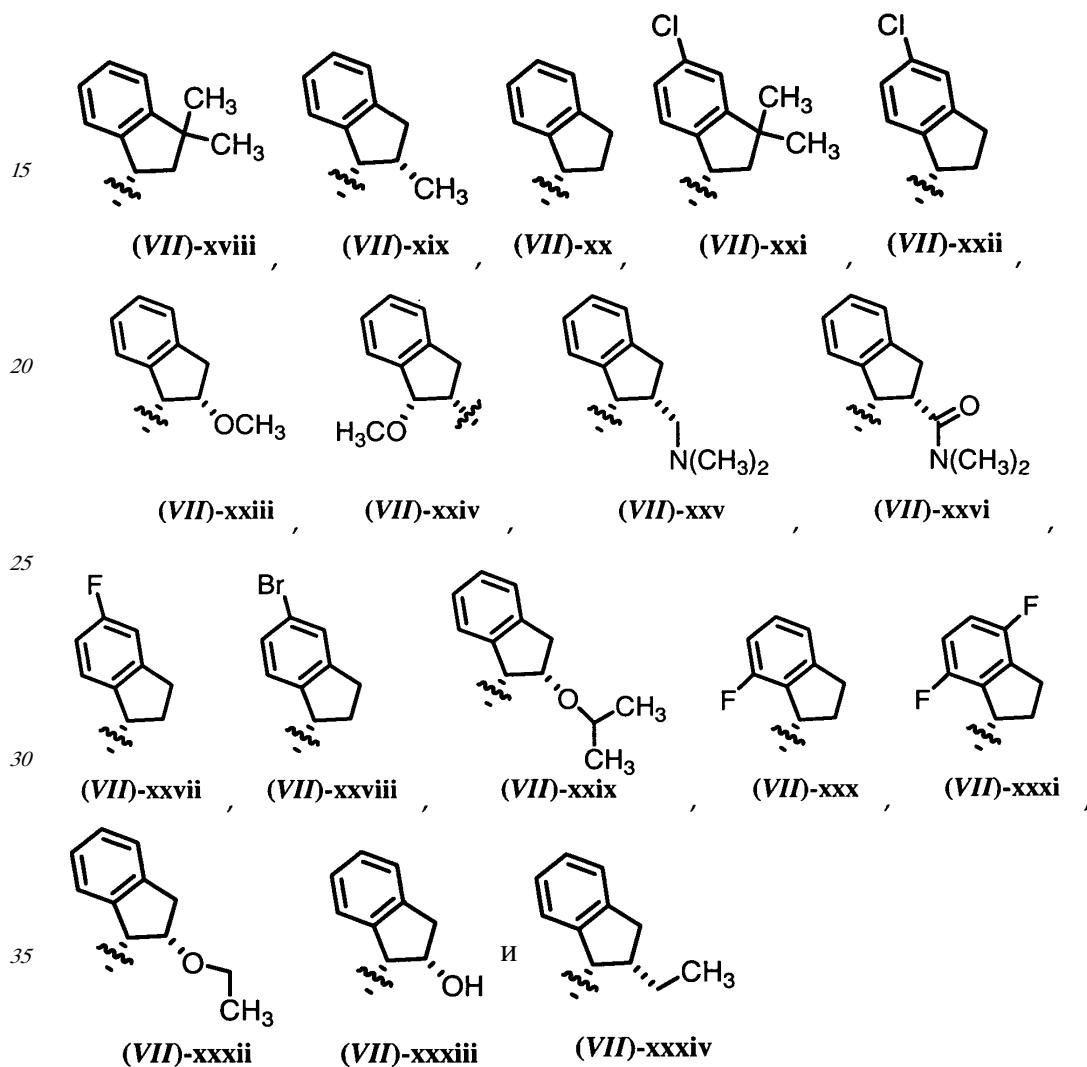
(VII)-xiii



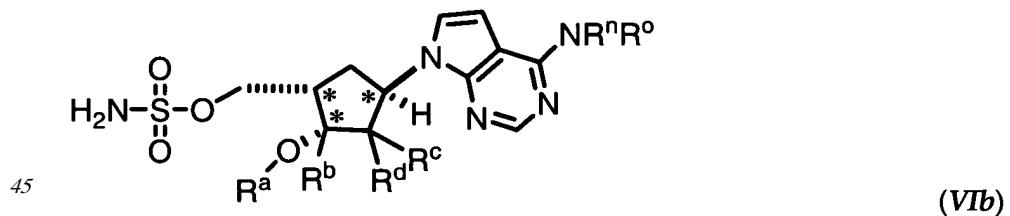
(VII)-xiv



В определенных конкретных вариантах осуществления в аминах формулы HNR^nR^0 и в формулах (V), (Va), (VI), (VIa), (VIb), (VIc) и (VIId) кольцо или кольцевая система, 10 представленные R^0 , выбраны из группы, состоящей из:



В конкретном варианте осуществления настоящего изобретение относится к способу 40 получения подрода соединений формулы (VI), характеризуемых формулой (VIb):



или их фармацевтически приемлемой соли;

где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются

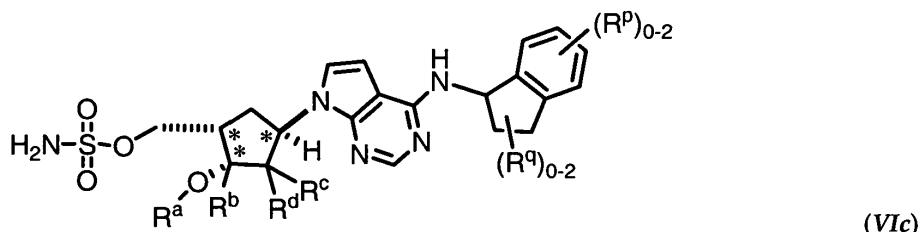
относительными;

радикалы R^a , R^b , R^c , R^d , R^n и R^o имеют значения и предпочтительные значения, описанные выше для формул (I)-(VII); и

включающему стадии (а)-(д), как описано выше для получения соединения формулы

(VI). Предпочтительные условия для каждой из стадий (a)-(d) являются такими, как описано выше для получения соединения формул (I)-(VI).

В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения подрода соединений формулы (VI), характеризуемых формулой (VIc):



или их фармацевтически приемлемой соли;

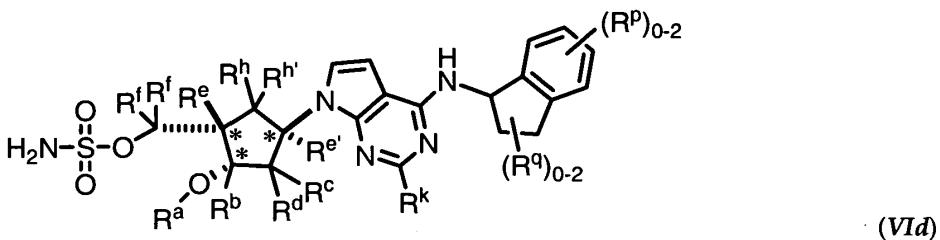
где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

радикалы R^a, R^b, R^c, R^d, R^p и R^q имеют значения и предпочтительные значения, описанные выше для формул (I)-(VII); и

включающему стадии a)-d), как описано выше для получения соединения формулы (VI). Предпочтительные условия для каждой из стадий a)-d) являются такими, как описано выше для получения соединений формул (I)-(VI).

В другом конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу получения подрода соединений формулы (VI), характеризуемых формулой (VI d):



или их фармацевтически приемлемой соли;

где:

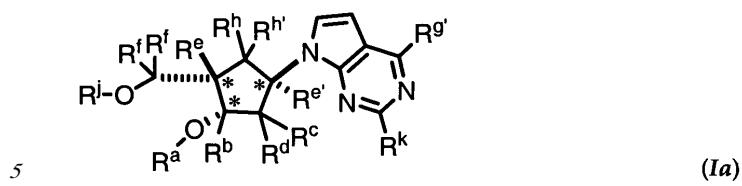
стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

радикалы $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^h, R^{h'}, R^k, R^p$ и R^q имеют значения и предпочтительные значения, описанные выше для формул (I)-(VII); и

включающему стадии a)-d), как описано выше для получения соединения формулы (VI). Предпочтительные условия для каждой из стадий a)-d) являются такими, как описано выше для получения соединений формул (I)-(VI).

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям, которые представляют собой полезные промежуточные соединения в способе, описанном выше, таким как соединения формулы (Ia) и формулы (Pa).

Один вариант осуществления относится к соединениям формулы (Ia):



или их соли;

где стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными;

10 R^a представляет собой водород или защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

15 R^b представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^c представляет собой водород, фтор, хлор, $-OH$, $-O-R^m$ или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

20 R^d представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

R^e представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

$R^{e'}$ представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

25 каждый R^f независимо представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

$R^{g'}$ представляет собой уходящую группу;

30 R^h представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

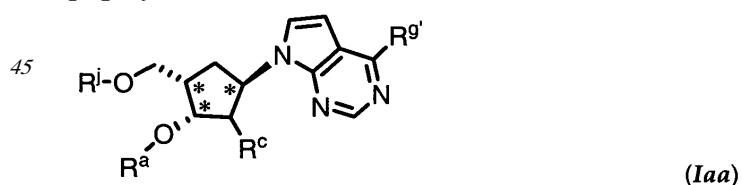
$R^{h'}$ представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

35 R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^k представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу; и

40 R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) характеризуется формулой (Iaa):



где стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными;

$R^{g'}$ представляет собой хлор, бром, фтор, йод, $-O-R^s$, $-S-R^t$, $-S(O)R^t$ или $-S(O)_2R^t$;

5 где R^s представляет собой C₁₋₄алифатическую группу, алкилсульфонил, фторалкилсульфонил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный арилсульфонил; и

R^t представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу или
необязательно замещенный арил.

В определенных вариантах осуществления соединение формулы (Ia) характеризуется формулой (Iaa), где R^c представляет собой водород, -OH или -O-R^m;

¹⁵ R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из группы, состоящей из силильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группы, $-C(O)-R^{aa}$ и $-C(O)-O-R^{aa}$, или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

²⁰ R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную группы, состоящей из сильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группы, $-C(O)-R^{aa}$ и $-C(O)-O-R^{aa}$; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

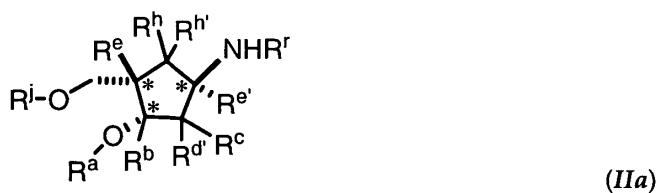
²⁵ R^m представляет собой защитную группу гидроксила, выбранную из группы, состоящей из сильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группы, $-C(O)-R^{aa}$ и $-C(O)-O-R^{aa}$; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$:

³⁰ R^{aa} представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} -алифатическую группу или необязательно замещенный арил; и

R^{bb} представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу.

³⁵ В определенных других предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (Ia) характеризуется формулой (Iaa), и значения и предпочтительные значения для R^a , R^j , R^m , R^c и $R^{g'}$ являются такими, как описано выше.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (Pa):



45 ИЛИ ИХ СОЛИ;

где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными;

5 R^a представляет собой водород или защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную 5 защитную группу;

6 R^b представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

7 R^c представляет собой водород, фтор, хлор, $-OH$, $-OR^m$ или необязательно замещенную 10 C_{1-4} алифатическую группу;

8 $R^{d'}$ представляет собой водород, фтор, бром, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

9 R^e представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

15 $R^{e'}$ представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу;

16 R^h представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

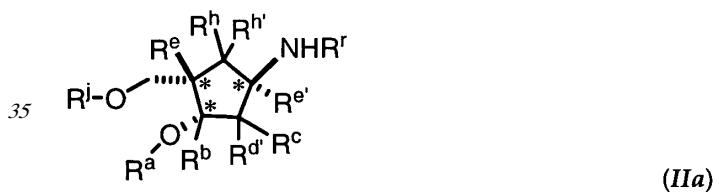
20 $R^{h'}$ представляет собой водород, фтор, C_{1-4} алифатическую группу или C_{1-4} фторалифатическую группу;

25 R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

30 R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами углерода, образует циклическую диольную защитную группу; и

35 R^r представляет собой водород или защитную группу амина.

36 В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IIa) характеризуется формулой (IIa):



37 где стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными; и

40 R^c представляет собой водород, $-OH$ или $-OR^m$;

41 R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из группы, состоящей из силильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группой, $-C(O)-R^{aa}$ и $-C(O)-O-R^{aa}$, или R^a , взятый вместе с R^j и 45 промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

5 R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из группы, состоящей из сильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группой, $-C(O)-R^{aa}$ и $-C(O)-O-R^{aa}$; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

10 R^m представляет собой защитную группу гидроксила, выбранную из группы, состоящей из сильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группой, $-C(O)-R^{aa}$ и $-C(O)-O-R^{aa}$; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

15 R^{aa} представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу или необязательно замещенный арил;

20 R^{bb} представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу; и

R^r представляет собой водород или защитную группу амина.

25 В некоторых других вариантах осуществления соединение формулы (IIa) характеризуется формулой (IIb):



25 где стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными; и

$R^{d'}$ представляет собой бром;

30 R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из группы, состоящей из сильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группой, $-C(O)-R^{aa}$ и $-C(O)-O-R^{bb}$, или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует 35 циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

40 R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из группы, состоящей из сильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группой, $-C(O)-R^{aa}$ и $-C(O)-O-R^{aa}$; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

45 R^m представляет собой защитную группу гидроксила, выбранную из группы, состоящей из сильной защитной группы, необязательно замещенной алифатической группой, $-C(O)-R^{aa}$ и $-C(O)-O-R^{aa}$; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-C(R^{aa})(R^{bb})-$;

R^{aa} представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу или необязательно замещенный арил;

R^{bb} представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу; и

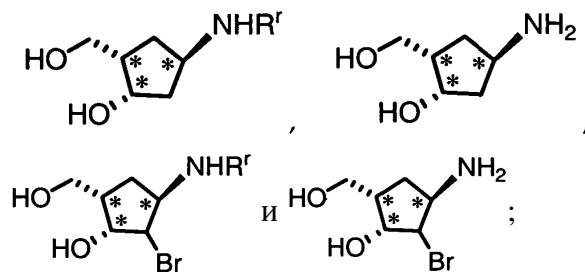
R^r представляет собой водород или защитную группу амина.

5 В определенных предпочтительных вариантах осуществления соединение формулы (Па) характеризуется формулами (Паа) и (Пбб), и значения и предпочтительные значения для R^a , R^j , R^m , R^c и $R^{d'}$ являются такими, как описано выше.

10 В формулах (Па), (Паа) и (Пбб) R^r представляет собой водород или защитную группу амина. В некоторых вариантах осуществления R^r представляет собой водород. В других вариантах осуществления R^r представляет собой защитную группу амина, выбранную из $-C(O)R^{cc}$, $-C(O)-OR^{cc}$, $-CH_2R^{cc}$ и $-C(R^{cc})_3$, где R^{cc} представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу или необязательно замещенный арил. В

15 предпочтительных вариантах осуществления R^r представляет собой водород, бензил, 4-метоксибензил, трет-бутоксикарбонил, трифенилметил или (4-метоксифенил) дифенилметил. В определенных предпочтительных вариантах осуществления R^r представляет собой трет-бутоксикарбонил или трифенилметил.

20 В конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединению, выбранному из группы, состоящей из:



25 где стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками,

30 являются абсолютными; и

R^r представляет собой $-C(O)R^{cc}$, $-C(O)-OR^{cc}$, $-CH_2R^{cc}$ или $-C(R^{cc})_3$, где R^{cc} представляет собой необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу или необязательно замещенный арил.

35 В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Па) имеет диастереоизомерную чистоту по меньшей мере 80%, 90%, 95% или 99%. В некоторых других вариантах осуществления соединение формулы (Па) имеет энантиомерную чистоту по меньшей мере 80%, 90%, 95% или 99%.

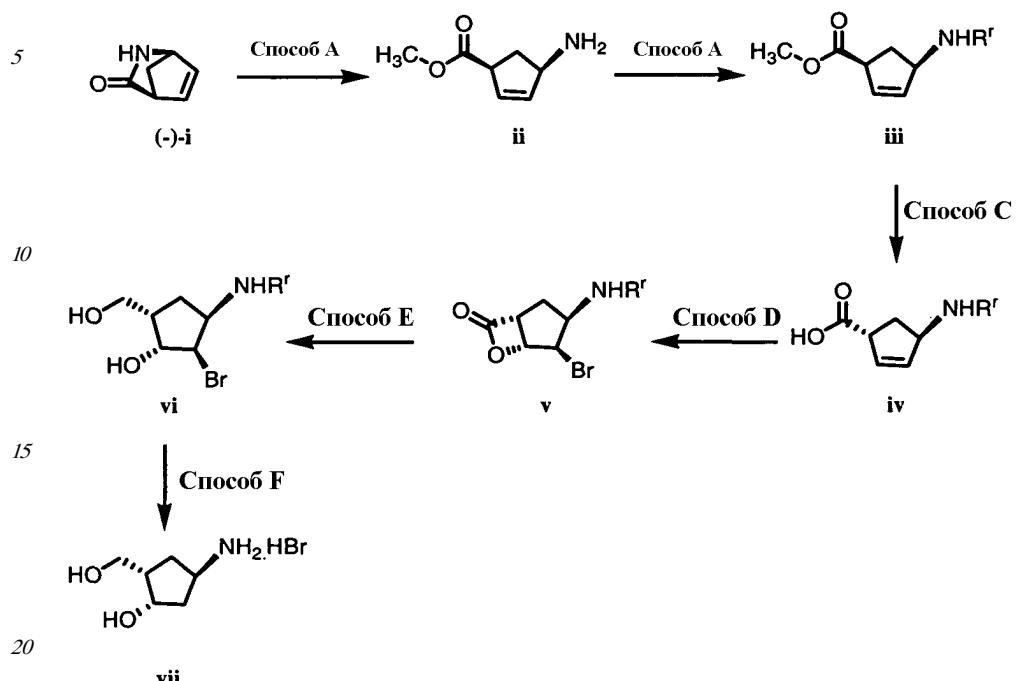
40 В некоторых вариантах осуществления стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, в любой из предшествующих формул, являются относительными. В других вариантах осуществления стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными. В определенных конкретных вариантах осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы, где стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются абсолютными.

45 Общая методика синтеза

Соединения формулы (II), (Па), (III) и $R^uNHS(O)_2Cl$ могут быть получены способами, известными специалисту в данной области и/или посредством ссылки на схемы,

показанные ниже, и следующие ниже примеры синтеза. Конкретные пути синтеза указаны ниже на схемах 1, 2 и 3, и в примерах.

Схема 1: Общий путь синтеза (1S,2S,4R)-4-амино-2-гидроксилметилцикlopентанолов



Схемы 1 и 2 показывают общие пути получения соединений формулы (Па), где каждый из R^b , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^h и $R^{h'}$ представляет собой водород. Специалистам в данной области будет понятно, что соединения формулы (Па), где один или более из R^b , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^h и $R^{h'}$ является отличным от водорода, также могут быть получены аналогичным путем, исходя из соответствующих исходных веществ, аналогичных веществу i.

Лактамы, такие как (-)-i, являются коммерчески доступными, и преобразование соединения формулы i в соединения формулы iii осуществляют способами, подробно указанными на схеме 1 (см. Smith et al. Tetrahedron Lett., 2001, 41, 1347). Обработка лактама i тионилхлоридом в метаноле дает соединение ii, которое затем защищают подходящей защитной группой амина R^r , с получением соединения формулы iii (способ A). Альтернативно, можно сначала проводить защиту аминогруппы, с последующим катализируемым кислотой раскрытием кольца посредством подходящей кислоты, такой как хлористоводородная кислота в метаноле, получая соединения формулы iii (способ B; см. Bray et al. Tetrahedron Lett., 1995, 36, 4483). Соединения формулы iii также служат исходным веществом в альтернативном общем синтезе соединений формулы (Па), подробно представленном ниже на схеме 2.

Опосредуемый основанием гидролиз сложного эфира в соединениях формулы iii посредством эпимеризации приводит к соединению формулы iv. Такое преобразование можно проводить, используя соответствующее основание, такое как гидроксид натрия, в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофуран и метанол (способ C). Бромирование и лактонизация с получением соединений формулы v (способ D) могут быть осуществлены обработкой соединений формулы iv гидроксидом тетрабутиламмония, с последующей обработкой бромом в соответствующем растворителе, таком как метиленхлорид или тетрагидрофуран. До обработки бромом реакционную смесь охлаждают до соответствующей температуры в диапазоне примерно от 0°C до -70°C. Реакционную смесь выдерживают при температуре ниже, чем примерно

20°C в ходе проведения реакции. Другие реагенты, которые можно использовать вместо гидроксида тетрабутиламмония до добавления брома, включают, но не ограничиваются ими, гидрокарбонат натрия, фосфат калия, пиридин или их смеси. Другие подходящие растворители для данного преобразования включают, но не ограничиваются ими, 5 этилацетат, метанол, воду, диметоксиэтан или их смеси.

Восстановление лактона в соединениях формулы vi (способ E). Подходящие восстановители для данного преобразования включают тетрагидроборат лития. Соответствующие растворители для данного 10 преобразования включают тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и т.п. До добавления восстановителя раствор соединений формулы vi обычно охлаждают, предпочтительно, до температуры в диапазоне примерно от -20°C до 0°C. Кроме тетрагидробората лития можно использовать второй реагент, такой как, но, не ограничиваясь ими, хлорид меди 15 или хлорид палладия. Другие реагенты, подходящие для преобразования соединений формулы vi в соединения формулы vii, включают алюмогидрид лития,

15 дизобутилалюминийгидрид и боргидрид натрия. Другие растворители, подходящие для данного преобразования, включают изопропанол, метанол и диметилсульфоксид, которые могут содержать примерно до 10% воды. Другие температурные диапазоны, подходящие для данного преобразования, находятся в диапазоне примерно от 0°C до примерно 40°C.

20 Удаление защитной группы R^r и дебромирование в соединениях формулы vi (способ F) затем дают соединение vii. Такие преобразования можно осуществлять несколькими путями, известными специалисту в данной области, в зависимости от используемой 25 защитной группы R^r. В некоторых вариантах осуществления R^r представляет собой водородо-лабильную защитную группу. В таких вариантах осуществления снятие защиты и дебромирование осуществляют в одну стадию. Данная стадия может включать обработку газообразным водородом в присутствии палладиевого катализатора в 30 соответствующем растворителе, таком как метанол. Такие преобразования дают соединения формулы vii в виде их гидробромидных солей. В других вариантах осуществления удаление защитной группы R^r и дебромирование можно осуществлять в раздельных стадиях. В некоторых вариантах осуществления могут быть образованы гидрохлоридные соли соединения формулы vii.

Когда защитная группа R^r является кислото-лабильной, после ее удаления под 35 действием HBr или HCl образуются гидробромидная или гидрохлоридная соль соединения формулы vi, где R^r представляет собой H. Полученное соединение затем обрабатывают водородом для осуществления дебромирования и получения соединения 40 формулы vii. Дебромирование можно осуществлять, используя подходящий палладиевый катализатор, подходящее основание и подходящий растворитель. Подходящие катализаторы включают Pd/C. Подходящие основания включают, но не ограничиваются ими, триэтиламин, N,N'-диизопропилэтиламин, пиридин, гидроксид тетрабутиламмония и гидрокарбонат натрия. Подходящие растворители включают, но не ограничиваются ими, изопропиловый спирт и метанол.

Схема 2: Альтернативный общий путь синтеза (1S,2S,4R)-4-амино-2-гидроксилметилцикlopентанолов

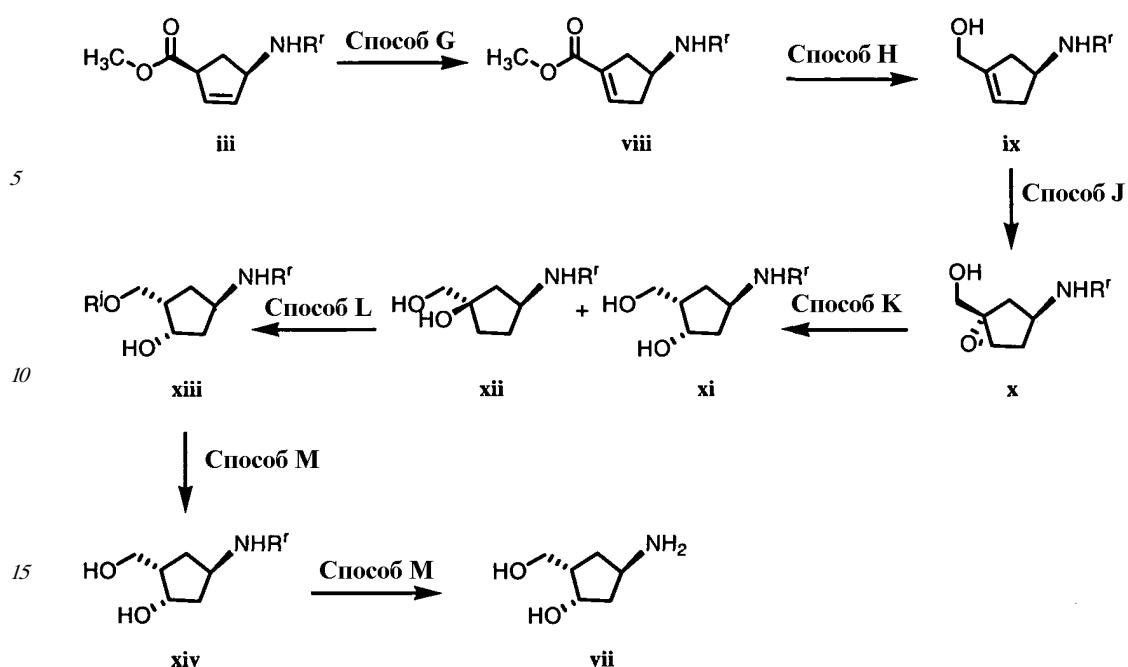


Схема 2 представляет подробности альтернативного общего пути синтеза соединения общей формулы (Іа), где каждый из R^b , R^d , R^e , $R^{e'}$, R^h и R представляет собой водород. Исходное вещество іii может быть получено, как подробно представлено выше на схеме 1. Преобразование соединений формулы іii в соединения формулы viii можно осуществлять путем обработки диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном (способ G) в соответствующем растворителе, таком как метиленхлорид (см. Bray et al. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 4483).

Восстановление сложноэфирной группы в соединениях формулы vii, с получением соединений формулы ix, осуществляют соответствующим восстановителем, таким как дизобутилалюминийгидрид или т.п., в соответствующем растворителе, таком как толуол или тетрагидрофуран (способ Н). Перед добавлением восстановителя раствор соединений формулы vii обычно охлаждают, предпочтительно, до температуры в диапазоне примерно от -20°C до примерно 0°C.

Эпоксидирование двойной связи в соединениях формулы i_x , с получением соединения формулы x , достигают известными способами (способ J) (см. Gao et al. J. Am. Chem. Soc., 1987, 5765). Раствор соединения формулы i_x медленно добавляют к охлажденной смеси (+)-диэтил-1-тартрата и изопропоксида титана (IV) в метиленхлориде. Выбирают такую скорость добавления соединений формулы i_x , чтобы температуру реакции поддерживать в диапазоне примерно от -25°C до примерно -45°C . Для этого трет-бутилгидропероксид добавляют так медленно, чтобы температуру реакции поддерживать в диапазоне примерно от -25°C до примерно -45°C .

Региоспецифическое раскрытие кольца эпоксида в соединениях формулы x, с получением соединений формулы x_1 , может быть осуществлено обработкой раствора соединений формулы x боргидридом натрия и комплексом боран-ТГФ (см. Brown и Yoon J. Am. Chem. Soc, 1968, 90, 2686) в соответствующем растворителе, таком как метиленхлорид (способ К).

Реакция образования соединения формулы xi также может приводить к образованию некоторого количества соединений формулы xii в качестве побочного продукта. Первичный спирт в соединениях формулы xi может быть избирательно защищен объемной защитной группой (R^j), такой как триизопропилсилил или трет-

бутилдифенилсилил, с получением соединений формулы xii, которые можно отделять от соединений формулы xii методами очистки, известными специалисту в данной области, такими как колоночная хроматография. Введение сильной защитной группы может быть осуществлено известными способами, такими как обработка соответствующим 5 силилхлоридом в присутствии основания, такого как триэтиламин или N,N'-дизопропилэтиламин, в растворителе, таком как метиленхлорид (способ L).

После очистки сильная защитная группа может быть избирательно удалена из соединений формулы xii, с получением соединений формулы xiv. Такое преобразование может быть осуществлено путем обработки охлажденного раствора соединений 10 формулы xii раствором тетрабутиламмонийфторида (TBAF) в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофуран (способ M).

Удаление защитной группы R^r дает соединения формулы vii (способ F). Такое преобразование можно проводить несколькими путями, известными специалисту в 15 данной области, в зависимости от применяемой защитной группы R^r. Например, в некоторых вариантах осуществления защитную группу R^r подвергают гидрогенолизу и снятие защиты может быть осуществлено обработкой газообразным водородом в присутствии палладиевого катализатора (способ F) в соответствующем растворителе, таком как метанол. В некоторых других вариантах осуществления защитная группа

20 R^r является кислото-лабильной, и снятие защиты может быть осуществлено кислотой.

Любую гидроксильную группу или обе гидроксильные группы в соединениях формул vi, vii или xiv на схемах 1 или 2 можно защитить защитными группами гидроксила или циклической диольной защитной группой, применяя способы, известные специалисту в 25 данной области.

Соединения формулы (III) можно получить согласно таким способам, как описано 25 J.A. Montgomery and K. Hewson, в J. Med. Chem., 1967, 10, 665.

Схема 3: Общий путь синтеза замещенных (хлорсульфонил)карбаматов R^uNHS(O)₂Cl

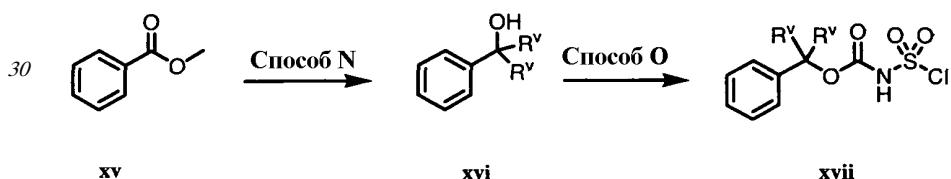


Схема 3 показывает общие пути получения соединений формулы R^uNHS(O)₂Cl, где

35 R^u представляет собой -C(O)OC(R^v)₂(R^w), и R^w представляет собой фенил. Специалистам в данной области будет понятно, что соединения формулы R^uNHS(O)₂Cl, где R^w является отличным от фенила, также можно получить аналогичным образом, исходя из соответствующего исходного вещества, аналогичного соединению xv.

40 Исходя из коммерчески доступного метилбензоата xv, обработка реактивом Гриньяра R^vMgCl в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофуран, дает соединения формулы xvi (способ N). Раствор соединений формулы xv охлаждают до примерно 0°C перед добавлением реактива Гриньяра, который добавляют со скоростью, достаточной для поддержания температуры реакционной смеси ниже, чем примерно 10°C. Раствор 45 xvi затем добавляют к охлажденному раствору хлорсульфонилизоцианата в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофуран, получая соединения формулы xvii. Добавление раствора соединений формулы xvi проводят со скоростью, достаточной для поддержания температуры реакционной смеси ниже, чем примерно

10°C (способ О). Полученный в результате замещенный (хлорсульфонил)карбаматный реагент xvii затем до использования хранят в виде раствора в соответствующем растворителе, таком как тетрагидрофуран.

5 Соединение формулы $R^uNHS(O)_2Cl$, где R^u представляет собой $-C(O)OC(CH_3)_3$, можно получить согласно способам, как описано у Hirayama et al. в Bioorg. Med. Chem., 2002, 10, 1509-1523. Соединение формулы $R^uNHS(O)_2Cl$, где R^u представляет собой $-C(O)N(Ph)_2$, можно получить способом, аналогично описанному в опубликованной патентной 10 заявке США (2005), US 2005282797 A1.

10 Амины, используемые в примере 18, могут быть получены способами, раскрытыми Langston S. et al. в патентной заявке США под серийным номером 11/700614, которая во всей своей полноте включена в данное описание посредством ссылки.

15 Для более полного понимания настоящего изобретения представлены следующие 15 препаративные примеры и примеры испытаний. Данные примеры иллюстрируют, как получать или испытывать конкретные соединения, и их не следует истолковывать как ограничивающие каким бы то ни было образом объем настоящего изобретения.

Примеры

Сокращения

20	AcOH	уксусная кислота
	BINAP	2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил
	Boc	трет-бутоксикарбонил
	DCM	метиленхлорид
	DI	деионизованная
	DMAP	4-диметиламинопиридин
25	ДМФА	диметилформамид
	ДМФА-DMA	диметилформамид-диметилацеталь
	ДМСО	диметилсульфоксид
	EtOAc	этилацетат
	EtOH	этанол
	iPrOAc	изопропилацетат
30	MCPBA	мета-хлорпербензойная кислота
	MeOH	метанол
	MTBE	метил-трет-бутиловый эфир
	TГФ	тетрагидрофуран
	ч	часы
	HRMS	масс-спектр высокого разрешения
35	мин	минуты
	m/z	масса к заряду
	MC	масс-спектр
	ОФ ЖХ-МС	жидкостная хроматография с обращенной фазой и масс-спектрометрия
	TCX	тонкослойная хроматография

Спектры протонного ядерного магнитного резонанса получали на спектрометре 40 Varian Mercury 300 при 300 МГц, на спектрометре Bruker AVANCE 300 при 300 МГц или на спектрометре Bruker AVANCE 500 при 500 МГц.

Условия ЖХМС: спектры получали на колонке Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 150×4,6 мм на приборе Agilent серии 1100 при 1 мл/мин для 20-минутного истечения, используя следующие градиенты:

45 Методика с муравьиной кислотой (FA): Подвижная фаза A, состоящая из 99% об/об воды, 1% об/об ацетонитрила, 0,1% об/об муравьиной кислоты. Подвижная фаза B, состоящая из 95% об/об ацетонитрила, 5% об/об воды, 0,1% об/об муравьиной кислоты. Методика следует градиенту от 5% B до 100% B в течение 12 минут, поддерживая 100%

фазу В в течение 3 минут, возвращаясь к 5% фазе В в течение 1 минуты и поддерживая такой состав до окончания истечения.

Методика с ацетатом аммония (АА): Подвижная фаза А, состоящая из 100% воды (с 10 мМ ацетата аммония, pH 4,5). Подвижная фаза В, состоящая из 95% об/об

5 ацетонитрила, 5% об/об воды (с 10 мМ ацетата аммония, pH 4,5). Методика следует градиенту от 5% В до 100% В в течение 12 минут, поддерживая при 100% фазе В в течение 3 минут, возвращаясь к 5% фазе В в течение 1 минуты, поддерживая 5% В до окончания истечения.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили, используя пластины EMD с

10 силикагелем 60, которые визуализировали ультрафиолетовым (UV) светом.

Анализы ВЭЖХ проводили на колонке Phenomenex Luna 5 мкм C18(2) 150×4,6 мм на приборе Agilent серии 1100 при 1,0 мл/мин для 30-минутной истечения, применяя следующие градиенты:

Методика с ацетатом аммония (АА2): Подвижная фаза А, состоящая из 100% воды

15 (с 10 мМ ацетата аммония, pH 4,5). Подвижная фаза В, состоящая из 95% об/об ацетонитрила, 5% об/об воды (с 10 мМ ацетата аммония, pH 4,5). Методика следует градиенту от 30% фазы В до 70% фазы В в течение 12 минут, от 70% фазы В до 100% фазы В в течение 5 минут, поддерживая при 100% фазу В в течение 3 минут, возвращаясь к 30% фазе В в течение 5 минут, поддерживая 30% фазу В до окончания истечения.

20 **Пример 1: Гидрохлорид метил-(1S,4R)-4-аминоцикlopент-2-ен-1-карбоксилата**

(-)-2-Азабицикло[2.2.1]гепт-5-ен-3-он (20,00 г, 0,1833 моль) растворяли в MeOH (140 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли тионилхлорид (29,4 мл, 0,403 моль), поддерживая температуру ниже 15°C. После завершения добавления смесь оставляли перемешиваться при 5°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая масло, которое затем сушили в высоком вакууме в течение ночи при 35°C, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (33 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

30 ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО, δ): 8,45 (с, 3Н), 6,03 (м, 1Н), 5,87 (м, 1Н), 4,13 (м, 1Н), 3,60 (м, 4Н), 2,53 (м, 1Н) и 1,89 (м, 1Н).

35 **Пример 2: Метил-(1S,4R)-4-(тритиламино)цикlopент-2-ен-1-карбоксилат**

Гидрохлорид метил-(1S,4R)-4-аминоцикlopент-2-ен-1-карбоксилата (5,50 г) суспендировали в метиленхлориде (60 мл), к которому добавляли трифенилметилхлорид (9,06 г, 0,0325 моль). Затем смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли триэтиламин (10,8 мл, 0,0774 моль), поддерживая температуру ниже 10°C. После завершения добавления смеси давали возможность нагреться до 20-25°C. Смесь оставляли перемешиваться при 20-25°C в течение 17 часов. Затем смесь промывали водой (3×50 мл). Промывные воды объединяли и экстрагировали DCM (50 мл). Органические растворы объединяли, промывали насыщенным раствором соли (20 мл) и растворитель удаляли при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого масла (12,5 г), которое использовали без дальнейшей очистки.

40 ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ): 7,58 (м, 6Н), 7,27 (м, 6Н), 7,18 (м, 3Н), 5,57 (м, 1Н), 4,93 (м, 1Н), 3,76 (м, 1Н), 3,65 (с, 3Н), 3,18 (м, 1Н), 2,11 (м, 1Н), 1,90 (м, 1Н) и 1,53 (м, 1Н).

45 **Пример 3: (1R,4R)-4-(тритиламино)цикlopент-2-ен-1-карбоновая кислота**

Метил (1S,4R)-4-(тритиламино)цикlopент-2-ен-1-карбоксилат (11,00 г, 0,02868 моль) растворяли в тетрагидрофуране (50 мл) и метаноле (50 мл). Добавляли гидроксид натрия (2,06 г, 0,0516 моль) в воде (60 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей

среды в течение 18 часов. TCX (20% EtOAc/гексан) показала отсутствие исходных веществ. При температуре окружающей среды добавляли по каплям 20% (масса/объем) лимонную кислоту в воде до тех пор, пока pH смеси не стал равным 6. Затем смесь экстрагировали метиленхлоридом (3×100 мл). Органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая белую пену (10 г). TCX (50% EtOAc/гексан) показала 2 диастереомера. Смесь очищали колоночной хроматографией при элюировании смесью 50% EtOAc/гексан, получая указанное в заголовке соединение (1,3 г) в виде белого твердого вещества.

¹⁰ ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО, δ): 7,47 (м, 6H), 7,30 (м, 6H), 7,17 (м, 3H), 5,49 (м, 1H), 4,88 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 1,84 (м, 1H) и 1,43 (м, 1H). ЖХМС: R_f =12,95 мин, ES^+ =370 (AA).

Пример 4: (1R,3R,4R,5R)-4-бром-3-(тритиламино)-6-оксабицикло[3.2.0]гептан-7-он К (1R,4R)-4-(тритиламино)цикlopент-2-ен-1-карбоновой кислоте (0,9 г, 0,0024360

¹⁵ моль), растворенной в метиленхлориде (20 мл), добавляли 31% гидроксид тетрабутиламмония в MeOH (2,579 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем полученный остаток растворяли в метиленхлориде (20 мл, 0,3 моль) и охлаждали до -70°C в атмосфере N_2 . Затем по каплям добавляли бром (251 мкл, 0,00487 моль) в 5 ²⁰ мл метиленхлорида и смесь перемешивали при -70°C в течение 1 часа, затем нагревали до 0°C. После достижения 0°C по каплям добавляли 20 мл 5% (масса/объем) Na_2SO_3 в воде и смеси давали возможность нагреться до температуры окружающей среды. Реакционную смесь экстрагировали метиленхлоридом (3×10 мл), органические слои объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая красный ²⁵ остаток. Полученный остаток отфильтровывали через рыхлый слой силикагеля, элюируя 0-30% смесью EtOAc/гексан, для удаления неорганических веществ и загрязнений, получая указанное в заголовке соединение (0,73 г) в виде белого твердого вещества.

¹⁰ ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО, δ): 7,49 (м, 6H), 7,24 (м, 9H), 4,95 (д, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 2,66 (м, 1H), 1,62 (м, 1H) и 1,20 (м, 1H). ЖХМС: R_f =14,40 мин, ES^+Na =470 (AA).

Пример 5: (1R,2R,3R,5S)-2-бром-5-(гидроксиметил)-3-(тритиламино)цикlopентанол (1R,3R,4R,5R)-4-бром-3-(тритиламино)-6-оксабицикло[3.2.0]гептан-7-он (0,6 г, 0,0013382 моль) растворяли в диэтиловом эфире (20 мл) и смесь охлаждали до 0°C. Тетрагидроборат лития (0,087 г, 0,004015 моль) добавляли одной порцией и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем ей давали возможность нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение еще 1 часа. TCX (20% смесь EtOAc/гексан) показала отсутствие исходных веществ. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли насыщенный водный NH_4Cl (20 мл), поддерживая ³⁵ температуру ниже 5°C. Смеси давали возможность нагреться до температуры окружающей среды и экстрагировали метиленхлоридом (3×20 мл). Органические растворы объединяли и сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (0,61 г) в виде белого твердого вещества, которое ⁴⁰ использовали без дальнейшей очистки.

¹⁰ ^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD , δ): 7,56 (м, 6H), 7,25 (м, 9H), 4,15 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,40 (м, 2H), 2,90 (м, 1H), 2,53 (м, 1H) и 1,63 (м, 2H). ЖХМС: R_f =13,30 мин, ES^+Na =474 (AA).

Пример 6: (1S,2S,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанол•НBr

(1R,2R,3R,5S)-2-бром-5-(гидроксиметил)-3-(тритиламино)цикlopентанол (0,4 г, 0,0008842 моль) растворяли в MeOH (10,0 мл). К полученной смеси добавляли 5% палладий на углероде (0,28 г). Полученную смесь перемешивали в атмосфере водорода (1000 мл, 0,04 моль) в течение 18 часов при 40°C. Аликвоту отфильтровывали в шприце и концентрировали. ^1H ЯМР показал, что реакция завершилась, поэтому всю реакционную смесь фильтровали через слой целиита и фильтрат концентрировали. Полученное липкое твердое вещество растирали с 5 мл ТГФ, фильтровали и оставшийся слой промывали трет-бутилметиловым эфиром. Полученное в результате твердое вещество сушили в вакууме при температуре окружающей среды, получая указанное в заголовке соединение (0,125 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD , δ): 4,38 (т, $J=4,08$ Гц, 1H), 3,82 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,03 (м, 1H) и 1,78 (м, 2H).

Пример 7: Метил-(4S)-4-(тритиламино)цикlopент-1-ен-1-карбоксилат

В реактор загружали раствор метил-(1S,4R)-4-(тритиламино)цикlopент-2-ен-1-карбоксилата (4,75 кг, 12,4 моль) в метиленхлориде. В этот же реактор загружали дополнительно метиленхлорид (15 л), доводя общий объем до 23,8 л. К перемешиваемому раствору добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (4,82 л, 32,2 моль). Реакционную смесь нагревали до 40°C при перемешивании в течение 16-22 ч. Анализ небольшого образца реакционной смеси, выполненный посредством ^1H ЯМР (CDCl_3), подтвердил образование продукта. Реакционную смесь промывали 10% водным раствором лимонной кислоты (2×7 л). Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде масла. Полученное масло разбавляли безводным толуолом, концентрировали для удаления остаточной воды и использовали без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 δ): 7,60-7,54 (м, 5H), 7,34-7,17 (м, 10H), 6,53-6,50 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,60-2,52 (дд, $J=16,6, 8,3$ Гц, 1H), 2,24-2,20 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 1H) и 1,91-1,80 (м, 1H).

Пример 8: [(4S)-4-(тритиламино)цикlopент-1-ен-1-ил]метанол

В реактор загружали метил-(4S)-4-(тритиламино)цикlopент-1-ен-1-карбоксилат (4,75 кг, 12,4 моль). В этот же реактор загружали безводный толуол (9,5 л), охлаждали до температуры от -5 до -10°C и начинали перемешивание. Поддерживая температуру от -10°C до +10°C, добавляли диизобутилалюминийгидрид (1М раствор в толуоле, 23,4 кг, 27,3 моль). После завершения добавления, реакционную смесь анализировали ВЭЖХ, которая подтвердила полное преобразование исходных веществ в продукт. Реакционную смесь гасили в холодном 2н растворе NaOH (от -5 до -10°C) при скорости, необходимой для поддержания внутренней температуры ниже 20°C. Органическую фазу отделяли и фильтровали через слой диатомовой земли. Данный слой промывали толуолом (2×1 л) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение в виде густого масла (5,15 кг). Продукт разбавляли метиленхлоридом и хранили в виде раствора при 0-5°C.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3 , δ): 7,60-7,56 (м, 5H), 7,35-7,17 (м, 10H), 5,38 (шс, 1H), 4,03-4,02 (д, $J=3,7$ Гц, 2H), 3,49-3,36 (м, 1H), 2,40 (с, 2H), 2,19-1,79 (м, 4H), 1,32-1,29 (т, $J=5,8$ Гц, 1H).

Пример 9: [(1S,3S,5S)-3-(тритиламино)-6-оксабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]метанол

В реактор загружали (+)-диэтил-L-тартрат (2,23 л, 13,0 моль) и метиленхлорид (10,5 л). Начинали перемешивание и смесь охлаждали до температуры от -30 до -40°C. Медленно добавляли изопропоксид титана (IV) (3,93 л, 13,4 моль), поддерживая внутреннюю температуру от -30 до -40°C. К реакционной смеси медленно добавляли 5 раствор [(4S)-4-(тритиламино)цикlopент-1-ен-1-ил]метанола (4,2 кг, 11,8 моль) в метиленхлориде (19 л), поддерживая температуру от -30 до -40°C. После перемешивания в течение 20 минут медленно добавляли трет-бутилгидропероксид (5-6М в декане, 3,3 л, 16,3 моль), поддерживая температуру от -30 до -40°C. После завершения добавления 10 реакционную смесь анализировали ВЭЖХ, что подтвердило образование продукта и присутствие 3% (AUC) исходных веществ. Реакционную смесь осторожно гасили в 100-л реакторе, содержащем холодный (от 0 до 5°C) водный раствор гептагидрата сульфата железа (II) (10,5 кг) и винной кислоты (6,3 кг) в DI-воде (42 л). После перемешивания в течение 15 минут органическую фазу отделяли и фильтровали через слой диатомовой земли. Данный слой промывали метиленхлоридом (2×2 л) и фильтрат переносили в 15 100-л реактор. К реакционной смеси, осторожно перемешиваемой, медленно добавляли холодный (0-5°C) раствор твердого гидроксида натрия (3,36 кг) в растворе соли (42 л). Спустя 1 час органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали через слой диатомовой земли и концентрировали при пониженном давлении, получая коричневое масло. Полученное масло очищали хроматографией на 20 силикагеле, используя пять колонок. Каждую колонку обрабатывали следующим образом. Стеклянную колонку диаметром 20 см загружали густой суспензией силикагеля (5 кг) в 30%-ной смеси этилацетат/гептан с добавлением 0,5% триэтиламина. Неочищенный продукт (~1,2 кг) адсорбировали на силикагеле (1,5 кг) и загружали на колонку. Постепенно увеличивали полярность от 30% до 40% этилацетата в гептане с 25 0,5% триэтиламина. Очищенный продукт, объединенный со всех колонок, давал указанное в заголовке соединение (3,93 кг, выход 89%) в виде желто-коричневого масла.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ) 7,54-7,50 (м, 5H), 7,32-7,18 (м, 10H), 3,80-3,76 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,65-3,61 (д, J=12,5 Гц, 1H), 3,31 (с, 1H), 3,03-2,92 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 2H) и 1,37-1,13 (м, 2H).

Пример 10: (1S,2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-(тритиламино)цикlopентанол и (1S,3S)-1-(гидроксиметил)-3-(тритиламино)цикlopентанол

В реактор загружали метиленхлоридный раствор [(1S,3S,5S)-3-(тритиламино)-6-оксабицикло[3.1.0]гекс-1-ил]метанола (2,76 кг, 7,4 моль). В реактор загружали дополнительный метиленхлорид (5 л), доводя до 13,8 л. Перемешиваемую реакционную смесь нагревали до 35-40°C. Используя систему добавления твердого вещества, порциями добавляли боргидрид натрия (281 г, 7,4 моль), поддерживая температуру от 35°C до 45°C. Медленно добавляли комплекс боран-ТГФ (1М раствор в ТГФ, 6,7 кг, 7,4 моль), поддерживая температуру от 35 до 45°C. Температуру поддерживали при 35-45°C в течение 1 часа и затем реакционную смесь анализировали ВЭЖХ. Реакцию считали завершенной, когда количество исходных веществ составляло менее 2%. Реакционную смесь охлаждали до температуры ниже 30°C, затем осторожно гасили в 100-л реакторе, содержащем холодную DI-воду (28 л). После перемешивания в течение 3 часов органическую фазу отделяли и сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали 40 через слой диатомовой земли и концентрировали при пониженном давлении, получая смесь (1S,2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-(тритиламино)цикlopентанола и (1S,3S)-1-(гидроксиметил)-3-(тритиламино)цикlopентанола (2,74 кг) в виде коричневого масла, которое использовали без дальнейшей очистки.

Пример 11: (1S,2S,4R)-2-{{(триизопропилсилил)окси]метил}-4-(тритиламино)

цикlopентанол

В реактор загружали смесь (1S,2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-(тритиламино)цикlopентанола и (1S,3S)-1-(гидроксиметил)-3-(тритиламино)цикlopентанола (всего 1,87 кг, ~280 г (1S,2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-(тритиламино)цикlopентанола, 0,75 моль).

5 В тот же реактор загружали метиленхлорид (7,4 л) и начинали перемешивание. Поддерживая температуру ниже 25°C, добавляли триэтиламин (210 мл, 1,5 моль). Поддерживая температуру ниже 25°C, медленно добавляли триизопропилсилихлорид (402 мл, 1,9 моль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться при 20-22°C в течение ~48 часов. Реакционную смесь анализировали ТСХ (50% этилацетат/10 гептан, UV-визуализация), которая показала образование продукта (R_f 0,70) и присутствие непрореагировавшего (1S,3S)-1-(гидроксиметил)-3-(тритиламино)цикlopентанола (R_f 0,15). Прозрачный бледно-желтый раствор охлаждали до 5-10°C, медленно гасили DI-водой (7,5 л) и разделяли полученные слои. Водную фазу экстрагировали метиленхлоридом (3 л) и объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали через слой диатомовой земли и концентрировали при пониженном давлении, получая коричневое масло (4,06 кг), которое очищали хроматографией на силикагеле, используя несколько колонок. Каждую колонку обрабатывали следующим образом. В стеклянную колонку диаметром 20 см загружали густую суспензию силикагеля (4,5 кг) в 10% смеси этилацетат/гептан. Масло (~1,2 кг) загружали на колонку. Очищенный продукт, объединенный со всех колонок, давал указанное в заголовке соединение (2,94 кг) в виде прозрачного масла, которое использовали без дальнейшей очистки.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ): 7,56-7,54 (м, 5H), 7,34-7,13 (м, 10H), 4,26 (шс, 1H), 3,86-

25 3,81 (дд, J=10,0, 4,5 Гц, 1H), 3,65-3,60 (дд, J=10,1, 7,2 Гц, 1H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,07 (шс, 1H), 2,16-2,07 (м, 1H), 1,69-1,63 (м, 3H), 1,47-1,20 (м, 4H) и 1,08-1,03 (2с, 18H).

Пример 12: (1S,2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-(тритиламино)цикlopентанол

В реактор загружали (1S,2S,4R)-2-{{[триизопропилсилил]окси}метил}-4-(тритиламино)цикlopентанол (всего 2,94 кг, ~1,6 кг предположительно чистого вещества, 3,02 моль).

30 В реактор загружали ТГФ (6 л) и начинали перемешивание. Поддерживая температуру ниже 25°C, добавляли тетрабутиламмонийфторид (1М раствор в ТГФ, 3,02 л, 3,0 моль). Реакционной смеси давали возможность перемешиваться при 20-22°C в течение 3 часов. ТСХ (50% этилацетат/гептан, UV-визуализация) подтвердила полное преобразование исходных веществ в продукт. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до объема ~2 л и переносили во второй реактор. Концентрат разбавляли метиленхлоридом (16 л), промывали насыщенным водным хлоридом аммония (8 л) и DI-водой (8 л). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали через слой диатомовой земли и концентрировали при пониженном давлении, получая желто-коричневое масло (3,88 кг), которое очищали хроматографией на силикагеле. Две колонки обрабатывали следующим образом. В стеклянную колонку диаметром 20 см загружали густую суспензию силикагеля (5 кг) в 10% смеси этилацетат/гептан. Примерно 1,9 кг масла адсорбировали на силикагеле (1,5 кг), загружали на колонку и постепенно увеличивали полярность от 10% до 50% этилацетата в гептане. Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (800 г) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ): 7,57-7,53 (м, 5H), 7,32-7,18 (м, 10H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,65-3,46 (м, 2H), 3,36-3,29 (м, 1H), 2,17-2,07 (м, 2H), 1,65-1,62 (д, 1H), 1,51-1,39 (м, 2H), 1,37-1,26 (м, 1H) и 1,2-1,17-1,11 (м, 1H).

Пример 13: (1S,2S,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанол

Реактор гидрирования продували аргоном, в него загружали 5% палладий на углероде (50% воды, 80 г, 20% моль) и реактор герметизировали. Используя вакуум, в реактор добавляли раствор (1S,2S,4R)-2-(гидроксиметил)-4-(тритиламино)цикlopентанола (400 г, 1,07 моль) в метаноле (2,7 л). Реактор продували аргоном, наполняли водородом при давлении от 2,4 до 3,1 атм и нагревали до 35°C в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли, промывали метанолом (32 л) и концентрировали при пониженном давлении до объема ~1 л. Из смеси отфильтровывали осажденный трифенилметан и фильтрат дополнительно концентрировали, получая желто-коричневое масло. Неочищенное вещество очищали хроматографией на силикагеле. Колонку обрабатывали следующим образом. Стеклянную колонку диаметром 15 см загружали густой суспензией силикагеля (1,6 кг) в метиленхлориде. Желто-оранжевое масло адсорбировали на силикагеле (200 г) и загружали на колонку. Постепенно увеличивали полярность от 100% метиленхлорида до 50% метиленхлорида в метаноле. Чистые фракции объединяли и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заголовке соединение (118 г) в виде воскообразного желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD, δ): 4,35-4,32 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,64-3,56 (м, 2H),

2,34-2,26 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 1H) и 1,63-1,46 (м, 2H).

Пример 14: (1S,2S,4R)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)цикlopентанол

К густой суспензии 4,6-дихлор-5-(2,2-диэтоксиэтил)пиrimидина (10,0 г, 0,0377 моль) и (1S,2S,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанол•HBr (8,00 г) в изопропиловом спирте (82 мл, 1,1 моль) и воде (11 мл, 0,59 моль) добавляли триэтиламин (13 мл, 0,094 моль). Затем полученную смесь нагревали до 85°C в течение 23 часов. Смесь охлаждали до 50°C, затем медленно добавляли 4M хлористоводородную кислоту в воде (20 мл). Затем полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 часов. ВЭЖХ показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и порциями добавляли бикарбонат натрия (10 г, 0,1 моль). Избыток твердого вещества отфильтровывали; осадок на фильтре промывали изопропиловым спиртом (20 мл) и фильтрат концентрировали до ~70 мл. Добавляли этилацетат (150 мл), затем смесь насыщенного водного NaHCO₃ (35 мл) и воды (35 мл). Разделяли слои, водные фазы экстрагировали этилацетатом (2×50 мл) и фильтровали. Органические слои объединяли, промывали насыщенным водным NaCl (50 мл) и затем концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (9,3 г) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD, δ): 8,56 (с, 1H), 7,67 (д, 1H), 6,65 (д, 1H), 5,52 (м, 1H), 4,50 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,66 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,25 (м, 3H) и 2,02 (м, 1H).

Пример 15: (1S,2S,4R)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-д]пиrimидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)цикlopентанол

Раствор (1S,2S,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанола (250 мг, 1,90 ммоль) и триэтиламина (380 мг, 3,80 ммоль) в 2-пропаноле (30 мл) обрабатывали 2-(4,6-дихлорпиrimидин-5-ил)ацетальдегидом (330 мг, 1,71 ммоль) при 80°C. Реакцию отслеживали ВЭЖХ и было обнаружено, что весь альдегид был потреблен спустя 19 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Приблизительно 80% растворителя удаляли при пониженном давлении и полученный коричневый раствор добавляли при перемешивании к воде (30 мл). Полученный прозрачный раствор охлаждали на бане с ледяной водой, в результате образовывался продукт

криSTALLизации. Полученную густую суспензию перемешивали при температуре ниже 5°C в течение тридцати минут и фильтровали. Слой на фильтре промывали холодной водой (10 мл) и сушили в вакуумной печи при 40°C в течение 14 ч, получая указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (311 мг, выход 68%).

⁵ ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 8,54 (с, 1H), 7,68 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,54 (м, 1H), 4,52 (м, 1H), 3,82 (дд, J=10,7, 7,2 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=10,8, 6,5 Гц, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,32 (м, 2H), 2,24 (м, 1H), 2,05 (м, 1H).

Пример 16: 9-фенилгептадекан-9-ол

¹⁰ Метилбензоат (14,34 г, 105,3 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (43 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли раствор н-октилмагнийхлорида в ТГФ (200,0 мл, 2,0М, 400 ммоль), поддерживая температуру ниже 10°C. После завершения добавления смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 2 часов. Затем по каплям добавляли раствор хлористоводородной кислоты в воде (400 мл, 1,0М), поддерживая температуру ниже 25°C. Смесь разбавляли iPrOAc (420 мл), полученный органический слой промывали 1,0М HCl (1×70мл), промывали насыщенным раствором соли (1×70 мл), сушили над сульфатом натрия и выпаривали, получая бесцветную жидкость. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая прозрачную бесцветную жидкость (21,0 г).

²⁰ ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃, δ): 7,41-7,30 (м, 4H), 7,28-7,20 (м, 1H), 1,90-1,70 (м, 4H), 1,35-1,20 (м, 23H), 1,11-0,96 (м, 2H) и 0,92-0,83 (м, 6H).

Пример 17: 1-октил-1-фенилнонил(хлорсульфонил)карбамат

Хлорсульфонилизоцианат (1,30 мл, 14,95 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (10 мл) и полученную смесь охлаждали до 0°C. По каплям добавляли раствор 9-фенилгептадекан-9-ола (4,972 г, 14,95 ммоль) в безводном ТГФ (18,5 мл), поддерживая температуру ниже 10°C. После завершения добавления смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 1 часа. Полученный приблизительно 0,5М раствор 1-октил-1-фенилнонил(хлорсульфонил)карбамата хранили при 0°C до использования.

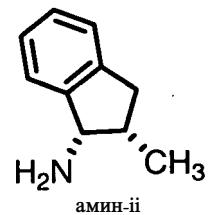
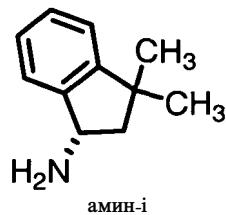
³⁰ **Пример 18: Общий способ получения 4-аминозамещенных (1S,2S,4R)-(7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-2-(гидроксиметил)цикlopентанолов**

(1S,2S,4R)-4-(4-хлор-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил-2-(гидроксиметил)цикlopентанол (1 эквив.), амин, как перечислено ниже в таблице 1 (1,1 эквив.), и N,N'-дизопропилэтиламин (1,3 эквив.) смешивают в 2-бутаноле (приблизительно 6 объемов). Реакционный сосуд продувают азотом и затем нагревают при давлении (5,4 атм) при 135°C в течение примерно 40 часов или до тех пор, пока ВЭЖХ не покажет малое количество остающихся исходных веществ или их отсутствие. Смесь охлаждают до температуры окружающей среды и давления. К реакционной смеси добавляют этилацетат, отделяют и промывают водой органический слой. Водный слой отделяют и промывают этилацетатом. Объединенные органические слои промывают насыщенным раствором NaCl и сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. К смеси добавляют метиленхлорид и смесь охлаждают до 0°C в течение примерно одного часа. Получаемое в результате твердое вещество отфильтровывают и промывают холодным метиленхлоридом. Твердое вещество сушат в вакууме при температуре окружающей среды.

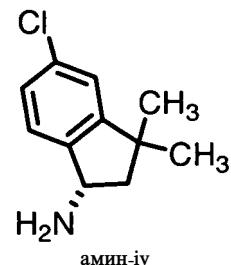
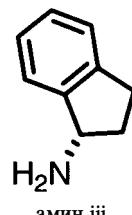
Таблица 1

Амины, подходящие для применения в примере 18

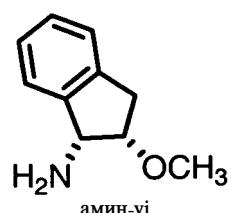
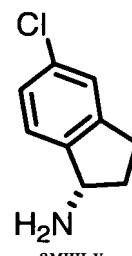
5



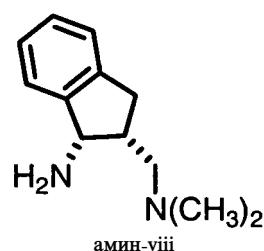
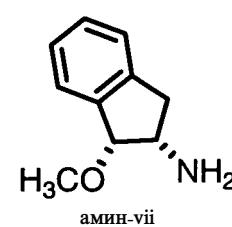
10



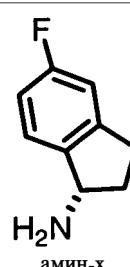
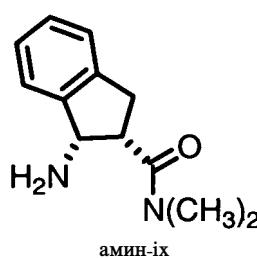
15



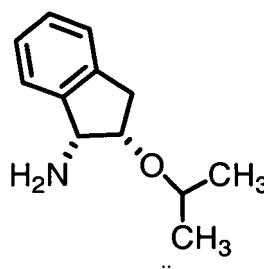
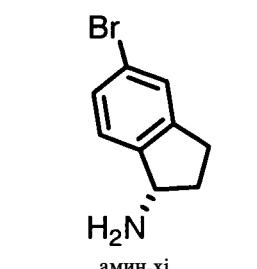
20



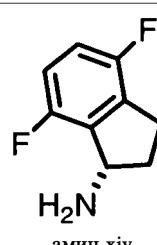
25



30

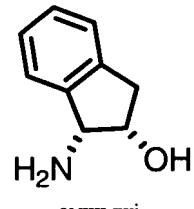
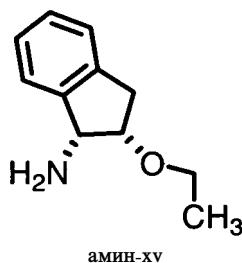


40

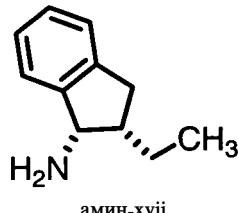


45

5



10



15

Пример 19: Общие условия сульфамоилирования 1

В реакционный сосуд добавляют триэтилендиамин (приблизительно 4 эквив. относительно вводимого продукта примера 18) и тетрагидрофуран (приблизительно 12 объемов относительно вводимого продукта примера 18). Смесь охлаждают до 0°C и при охлаждении добавляют 0,866M трет-бутил(хлорсульфонил)карбамата (полученного добавлением трет-бутилового спирта к молярному эквиваленту хлорсульфонилизоцианата в соответствующем количестве безводного ТГФ при перемешивании в течение примерно 1 часа, поддерживая температуру ниже примерно 15°C) в тетрагидрофуре (приблизительно 3 эквив. относительно вводимого продукта примера 18) с такой скоростью, чтобы внутренняя температура оставалась ниже или равной 15°C. Суспензию нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение примерно 30 минут, затем охлаждают до -20°C. Одной порцией добавляют продукт примера 18, затем добавляют дополнительный тетрагидрофур (приблизительно 3 объема относительно вводимого продукта примера 18). Реакционную смесь нагревают до 0°C и ей дают возможность перемешиваться до тех пор, пока ВЭЖХ не покажет, что присутствует менее 1% по площади исходных веществ. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и медленно добавляют 9M хлористоводородную кислоту в воде (приблизительно 25 объемов относительно вводимого продукта примера 18), поддерживая температуру ниже 25°C. Затем полученной смеси дают возможность нагреться до температуры окружающей среды и ее перемешивают в течение примерно 4 часов или до тех пор, пока ВЭЖХ не покажет полное снятие защиты ВОС. После завершения снятия защиты порциями добавляют бикарбонат натрия до достижения pH ~8. Если наблюдается двухфазная смесь, то избыток твердого вещества отфильтровывают и осадок на фильтре промывают этилацетатом. Отделяют органический слой. Водный слой экстрагируют этилацетатом, все органические растворы объединяют, промывают насыщенным водным NaCl и концентрируют, получая неочищенный продукт, который очищают колоночной хроматографией. Продукт дополнительно очищают кристаллизацией из соответствующего растворителя.

Пример 20: Общий способ получения сульфамоилирующего реагента 1

В реакционный сосуд добавляют спирт формулы $(R^W)(R^V)_2C-OH$ (1,1 эквив.) и безводный метиленхлорид (приблизительно 20 объемов) и смесь охлаждают примерно до 0-10°C. Добавляют хлорсульфонилизоцианат (1 эквив.) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже 10°C, и смесь перемешивают в течение примерно 1 часа. Порциями добавляют основание (2,6 эквив.), поддерживая температуру ниже

примерно 15°C и затем смесь перемешивают в течение примерно 1 часа при температуре от 0°C до 15°C. Твердые вещества удаляют фильтрованием и осадок на фильтре промывают метиленхлоридом (приблизительно 5 объемов). Растворитель удаляют при пониженном давлении, к остатку добавляют ацетонитрил (приблизительно 5 объемов) и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение примерно 3 часов. Сульфамоилирующий реагент отделяют фильтрованием, промывают ацетонитрилом (1 объем) и сушат в вакууме.

Пример 21: Общие условия сульфамоилирования 2

В реакционный сосуд добавляют продукт примера 18 (1 эквив.) и NMP

- 10 (приблизительно 9 объемов относительно вводимого продукта примера 18). Смесь охлаждают до температуры примерно 0-10°C и перемешивают в течение примерно 15 минут. Добавляют сульфамоилирующий реагент, полученный в примере 20 (1 эквив. относительно вводимого продукта примера 18) и кислоту (1 эквив. относительно вводимого продукта примера 18) и смесь перемешивают при температуре примерно 15°C до 10°C. Реакцию отслеживают ВЭЖХ. Дополнительную 1-эквивалентную порцию сульфамоилирующего реагента, полученного в примере 20, и кислоты добавляют приблизительно каждый час до завершения реакции. Добавляют воду (приблизительно 2,5 объема относительно вводимого продукта примера 18) и смесь перемешивают при температуре около 15°C в течение примерно 16 часов. Добавляют этилацетат
- 20 (приблизительно 15 объемов относительно вводимого продукта примера 18) и воду (10 объемов относительно вводимого продукта примера 18), полученную смесь перемешивают в течение примерно 10 минут и разделяют образующиеся слои. Затем органическую фазу промывают водой (3×15 объемов относительно вводимого продукта примера 18). Затем органическую фазу сушат над безводным сульфатом натрия и
- 25 растворитель удаляют при пониженном давлении.

Неочищенный продукт сушат в вакууме и затем снова растворяют в ацетонитриле (6,5 объема относительно вводимого продукта примера 18). Добавляют хлористоводородную кислоту (2,4 объема относительно вводимого продукта примера 18), поддерживая температуру реакции ниже примерно 20°C. Реакцию отслеживают

- 30 ВЭЖХ до полного завершения удаления защитной группы. Добавляют воду (приблизительно 14 объемов относительно вводимого продукта примера 18), затем бикарбонат натрия до достижения pH 7-8. Добавляют этилацетат (приблизительно 15 объемов относительно вводимого продукта примера 18) и после перемешивания в течение примерно 10 минут разделяют слои. Органический слой промывают водой
- 35 (приблизительно 3×15 объемов относительно вводимого продукта примера 18) и сушат над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляют, остаток растворяют в 7% ацетонитриле в метиленхлориде (приблизительно 11 объемов относительно вводимого продукта примера 18) и перемешивают в течение примерно 18 часов. Продукт отделяют фильтрованием и сушат в вакууме при температуре 30-35°C.

Пример 22: Общий способ получения сульфамоилирующего реагента 2

В реакционный сосуд добавляют хлорсульфонилизоцианат (1 эквив.) и безводный толуол (приблизительно 20 объемов) и смесь охлаждают до примерно 0-10°C. Добавляют трет-бутиловый спирт (1 эквив.) с такой скоростью, чтобы температуру реакции поддерживать ниже примерно 10°C, и смесь перемешивают в течение примерно 1 часа.

- 45 Порциями добавляют триэтилендиамин (2 эквив.), поддерживая температуру ниже примерно 15°C, и затем смесь перемешивают в течение примерно двух часов при температуре примерно от 15°C до примерно 25°C. Сульфамоилирующий реагент отделяют фильтрованием в атмосфере азота и сушат в вакууме.

Пример 23: Общие условия сульфамоилирования 3

В реакционный сосуд добавляют продукт примера 18 (1 эквив.) и ацетонитрил (приблизительно 7 объемов относительно вводимого продукта примера 18). Добавляют сульфамоилирующий реагент, полученный в примере 22 (2 эквив. относительно вводимого продукта примера 18), и смесь перемешивают при температуре примерно 50°C. Реакцию отслеживают ВЭЖХ. Нагревание продолжают до завершения реакции. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 0,5н HCl (приблизительно 5,5 объема относительно вводимого продукта примера 18) и смесь перемешивают при температуре около 23°C в течение примерно 5-6 часов. Водную фазу отделяют от полученного двухфазного раствора и экстрагируют в МТВЕ (приблизительно 5 объемов относительно вводимого продукта примера 18). Экстракт в МТВЕ объединяют с отделенной ранее органической фазой и добавляют дополнительный МТВЕ (приблизительно 2 объема относительно вводимого продукта примера 18). Полученную смесь перемешивают с водой (приблизительно 10 объемов относительно вводимого продукта примера 18) в течение 10 минут. Отделяют органическую фазу. К органической фазе добавляют ацетонитрил (приблизительно 10 объемов относительно вводимого продукта примера 18) и при пониженном давлении уменьшают объем раствора до 10 объемов относительно вводимого продукта примера 18. Добавляют дополнительный ацетонитрил (приблизительно 8 объемов относительно вводимого продукта примера 18) и снова при пониженном давлении уменьшают объем раствора до 10 объемов относительно вводимого продукта примера 18.

К ацетонитрильному раствору неочищенного продукта медленно добавляют концентрированную хлористоводородную кислоту (3 объема относительно вводимого продукта примера 18), поддерживая температуру реакции ниже примерно 5°C. Реакцию отслеживают ВЭЖХ до завершения удаления защитной группы. Добавляют воду (приблизительно 10 объемов относительно вводимого продукта примера 18), затем бикарбонат натрия до достижения pH 7-8. Добавляют этилацетат (приблизительно 10 объемов относительно вводимого продукта примера 18) и после перемешивания в течение примерно 10 минут слои разделяют. Органический слой промывают водой (приблизительно 3×10 объемов относительно вводимого продукта примера 18). Для облегчения разделения фаз при 2-м и 3-м промывании необязательно добавляют насыщенный раствор соли (примерно 5% об/об). Раствору неочищенного продукта необязательно дают возможность пройти через слой активированного угля или силикагеля (примерно 250%-25% по массе относительно вводимого продукта примера 18). Для промывки данного слоя активированного угля или силикагеля используют EtOAc (примерно 2-10 объемов относительно вводимого продукта примера 18). Полученный раствор концентрируют до приблизительно 3 объемов относительно вводимого продукта примера 18 и затем нагревают при 35-40°C. Медленно добавляют дихлорметан (20 объемов относительно вводимого продукта примера 18), поддерживая внутреннюю температуру при 35-40°C. После завершения добавления DCM сусpenзию перемешивают при 35-40°C в течение 1 часа, ей дают возможность охладиться до комнатной температуры и затем перемешивают при комнатной температуре в течение примерно 18 часов. Полученное твердое вещество отделяют фильтрованием и сушат в вакууме при 30-35°C до постоянной массы.

Пример 24: Трет-бутил[(1R,3R,4R,5R)-4-бром-7-оксо-6-оксабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]карбамат

К (1R,4R)-4-[(трет-бутилкарбонил)амино]цикlopент-2-ен-1-карбоновой кислоте (400,00 г, 1,7601 моль; полученная по методике, аналогично описанной выше в примерах

1-3), растворенной в метиленхлориде (6 л), добавляли гидроксид тетрабутиламмония в метаноле (1,0М, 1800 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 60 минут. Затем реакционную смесь охлаждали до -25°C в атмосфере азота. Затем в течение 60 минут медленно добавляли бром (181 мл, 3,52 моль) в метиленхлориде (2 л), поддерживая внутреннюю температуру при -20°C. После завершения добавления брома смесь перемешивали при -25°C в течение дальнейших 30 минут и затем в течение 30 минут медленно нагревали до 0°C. Затем смеси давали возможность перемешиваться при 0°C в течение 1 часа. При 0°C в течение 30 минут медленно добавляли смесь натриевой соли L-аскорбиновой кислоты (523,0 г, 2,640 моль) в воде (3 л) и насыщенного бикарбоната натрия в воде (3 л), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Полученную двухфазную смесь перемешивали и ей давали возможность нагреться до температуры окружающей среды в течение 1 ч. Отделяли слой метиленхлорида и экстрагировали водный слой метиленхлоридом (2 л). Слои метиленхлорида объединяли и концентрировали до объема примерно 4 л. Добавляли этилацетат (8 л) и смесь концентрировали до объема примерно 5 л. Добавляли этилацетат (5 л) и полученную смесь 3 раза промывали водой (4 л). Затем органический слой промывали насыщенным хлоридом натрия в воде (2 л) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (460 г, 85%) в виде белого твердого вещества.

²⁰ ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 5,09 (д, 1Н), 4,80 (м, 1Н), 4,71 (м, 1Н), 4,47 (м, 1Н), 4,04 (м, 1Н), 2,39 (м, 1Н), 1,89 (м, 1Н) и 1,46 (шс, 9Н).

Пример 25: Трет-бутил[(1R,2R,3R,4S)-2-бром-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамат

Трет-бутил[(1R,3R,4R,5R)-4-бром-7-оксо-6-оксабицикло[3.2.0]гепт-3-ил]карбамат (450,0 г, 1,470 моль) растворяли в ТГФ (6 л) и смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли 2,0М тетрагидроборат лития в ТГФ (730 мл), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, после чего ВЭЖХ показала, что исходные вещества были потреблены. При 0°C медленно добавляли смесь насыщенного хлорида аммония в воде (2,5 л) и воды (2,5 л), поддерживая внутреннюю температуру ниже 10°C. Затем смеси давали возможность нагреться до температуры окружающей среды, с последующим отделением слоя ТГФ. Слой ТГФ концентрировали до примерно 2 л и водный слой дважды экстрагировали этилацетатом (4 л). Органические слои объединяли и дважды промывали водой (4 л). Затем органический слой промывали насыщенным хлоридом натрия в воде (4 л) и концентрировали, получая указанное в заголовке соединение (452 г, 99%) в виде желтого остатка.

¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 4,83 (м, 1Н), 4,54 (м, 1Н), 4,43 (м, 1Н), 4,31 (м, 1Н), 3,87 (м, 1Н), 3,74 (м, 1Н), 2,71 (м, 1Н), 2,02 (м, 1Н), 1,70 (м, 1Н) и 1,41 (шс, 9Н).

Пример 26: (1S,2S,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанол·НВr

⁴⁰ Трет-бутил[(1R,2R,3R,4S)-2-бром-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамат (444,0 г, 1,431 моль) растворяли в изопропиловом спирте (2000 мл). К полученному раствору добавляли 4,0М хлористоводородную кислоту в 1,4-диоксане (2000 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Аликвоту концентрировали и анализировали ¹Н ЯМР, который показал, что исходные вещества были потреблены. Остальную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении при 35°C, получая прозрачный остаток. Полученный остаток растворяли в смеси метанола (2000 мл) и изопропилового спирта (2000 мл) и добавляли 10% масс. Pd/C (76 г, 2,5% моль), затем бикарбонат натрия (360 г, 4,3 моль). Полученную

гетерогенную смесь подвергали воздействию водорода (1,4 атм) при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Аликвоту реакционной смеси фильтровали в шприце и концентрировали; ^1H -ЯМР анализ показал полное потребление исходных веществ. Остальную реакционную смесь фильтровали через слой целита (250 г). Осадок на фильтре промывали метанолом (2000 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении при 35°C, получая указанное в заголовке соединение (310 г, количественный) в виде оранжевого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD): δ 4,17 (т, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,72 (м, 1H), 3,60 (м, 1H), 2,33

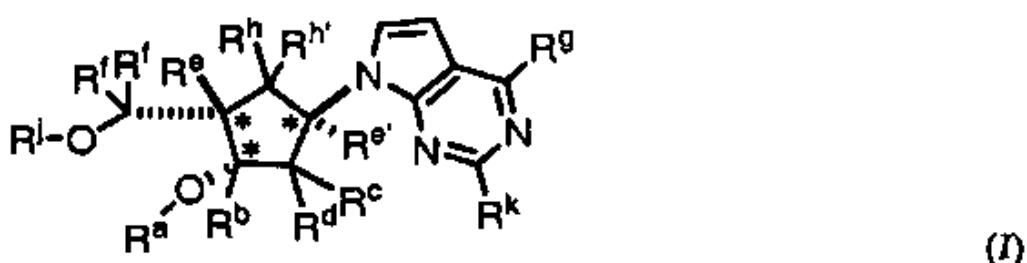
(м, 1H), 2,21 (м, 1H), 2,03 (м, 1H) и 1,79 (м, 2H).

Хотя изобретение, приведенное выше, было описано с некоторыми подробностями для целей ясности и понимания, такие конкретные варианты осуществления следует рассматривать как иллюстративные и неограничивающие. Из прочтения настоящего описания специалисту в данной области будет очевидно, что в форме и деталях могут быть сделаны различные изменения не отходя за пределы истинного объема настоящего изобретения, который определен прилагаемыми пунктами формулы изобретения, а не конкретными вариантами осуществления.

Патентная и научная литература, на которую даны ссылки в данном описании, устанавливает такие сведения, которые доступны специалистам в данной области. Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном описании, имеют тот же смысл, как его обычно понимает специалист в той области, к которой принадлежит настоящее изобретение. Выданные патенты, заявки и ссылки, цитированные в данном описании, тем самым включены в данное описание посредством ссылки в такой же степени, как если бы каждая из них была конкретно и индивидуально указана как включенная посредством ссылки. В случае противоречий, будет иметь силу настоящее раскрытие, включая определения.

Формула изобретения

1. Способ получения соединения формулы (I):



или его соли,

где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются 40 относительными;

R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую 45 диольную защитную группу;

R^b представляет собой водород; R^c представляет собой водород, фтор, хлор, -OH, -O-R^m или C₁₋₄алифатическую группу, необязательно замещенную галогеном, -NO₂,

-CN , -R^* , $\text{-C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $\text{-C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, -OR^{00} , $\text{-S}(\text{O})\text{R}^{00}$, $\text{-SO}_2\text{R}^{00}$, $\text{-SO}_3\text{R}^{00}$, $\text{-SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$,
 $\text{-N}(\text{R}^+)$, $\text{-NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $\text{-NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)$, $\text{-NR}^+\text{CO}_2\text{R}^{00}$, $\text{-O-CO}_2\text{R}^*$, $\text{-OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $\text{-O-C}(\text{O})\text{R}^*$,
 $\text{-CO}_2\text{R}^*$, $\text{-C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $\text{-C}(\text{O})\text{R}^*$, $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $\text{-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $\text{-N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{NR}^+)$
 $\text{-N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $\text{-C}(\equiv\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $\text{-C}(\equiv\text{NR}^+)-\text{OR}^*$, $\text{-N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $\text{-N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$,
 $\text{-NR}^+\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $\text{-NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $\text{-P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $\text{-P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $\text{-O-P}(\text{O})-\text{OR}^*$, $\text{-P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$,
 $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^*$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^{00}$, $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^{00}$, или
 $=\text{N}-\text{R}^*$;
 R^{00} представляет собой C_{1-10} алифатическую группу или C_{6-14} арильную группу,
включающую одно-три кольца;

каждый R^* независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алифатической группы, C_{6-14}

арильной группы, включающей 1-3 кольца, гетероарильной группы, включающей 5-14 атомов в кольце, включающей дополнительно к атому углерода 1-4 гетероатомов, выбранных из O , N , S , окисленной формы S и N или кватернизованный формы N , или гетероциклической группы, включающей стабильный 3-7-членный моноциклический конденсированное 7-10-членное бициклическое кольцо или мостиковый 6-10-членный бициклический фрагмент, причем группа является насыщенной или частично насыщенной и включает кроме атома углерода один или более гетероатомов, выбранных из O , N , S , окисленных форм S и N или кватернизованных форм N , и каждый R^+ независимо выбран из водорода, C_{1-10} алифатической группы, C_{6-14} арильной группы, включающей 1-3 кольца, гетероарильной группы, включающей 5-14 атомов в кольце, включающей дополнительно к атому углерода 1-4 гетероатомов, выбранных из O , N , S , окисленной формы S и N или кватернизованный формы N , или гетероциклической группы, включающей стабильный 3-7-членный моноциклический конденсированное 7-10-членное бициклическое кольцо или мостиковый 6-10-членный бициклический фрагмент, причем группа является насыщенной или частично насыщенной и включает кроме атома углерода один или более гетероатомов, выбранных из O , N , S , окисленных форм S и N или кватернизованных форм N , или два R^+ на одном и том же атоме азота вместе с атомом азота образуют 5-8 членное ароматическое или неароматическое кольцо, имеющее кроме атома азота 0-2 гетероатома в кольце, выбранных из N , O и S ;

R^d представляет собой водород;

R^e представляет собой водород;

$\text{R}^{e`}$ представляет собой водород;

каждый R^f представляет собой водород;

R^g представляет собой хлор, фтор, йод или бром;

R^h представляет собой водород;

$\text{R}^{h`}$ представляет собой водород;

R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^k представляет собой водород;

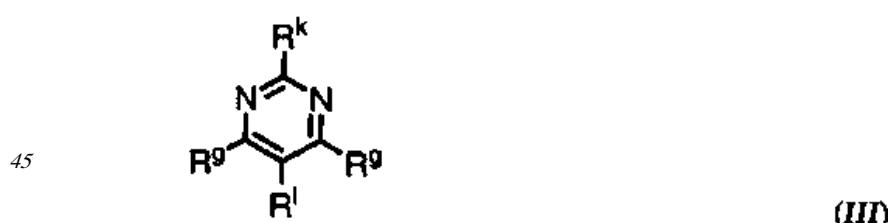
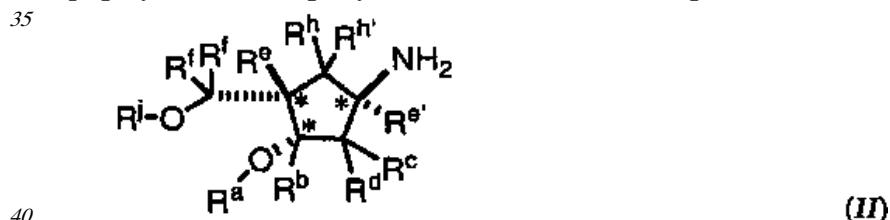
R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

5 причем каждый арил и каждый гетероарил необязательно замещен заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2$
10 R^* , $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C$
15 $(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ и $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, или два соседних заместителя вместе с промежуточными
15 атомами образуют 5-6- членное ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, имеющее 0-3 атомов в кольце, выбранных из N, O и S;

где по меньшей мере один атом углерода каждого гетероциклила необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-$
20 R^* , $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)$
25 $N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)$
30 R^* , $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{00}$, $=N-NHSO_2R^{00}$ или $=N-R^*$; и

где по меньшей мере один атом азота, если он присутствует, каждого гетероциклила необязательно замещен заместителем, выбранным из $-R^*$, $-N(R^+)_2$, $C(O)R^*$, CO_2R^* , $C(O)C(O)R^*C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-C(=S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ и $NR^*SO_2R^*$;

включающий стадию связывания соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III) в присутствии основания с образованием соединения формулы (I):



где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются

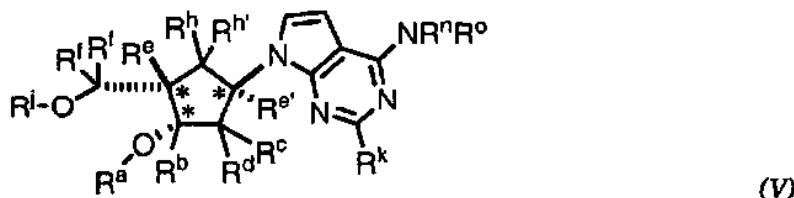
относительными;

каждый из радикалов $R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^{e'}, R^f, R^g, R^h, R^{h'}, R^j, R^k$ и R^m в формулах (II) и (III) является таким, как определено в формуле (I); и

R^1 представляет собой $-CH_2CHO$.

2. Способ по п. 1, где R^g представляет собой хлор или фтор.

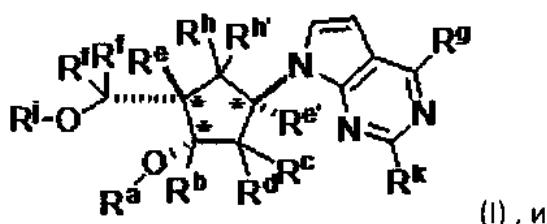
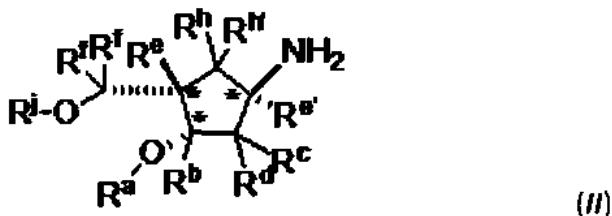
3. Способ получения соединения формулы (V)



или его соли, включающий стадии:

а) объединение соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III)

или его соли в присутствии основания с образованием соединения формулы (I);



б) обработка соединения формулы (I) амином формулы HNR^nR^o с образованием соединения формулы (V) или его соли;

где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^b представляет собой водород;

R^c представляет собой водород, фтор, хлор, $-OH$, $-O-R^m$ или C_{1-4} алифатическую группу;

R^d представляет собой водород;

⁵ R^e представляет собой водород;

R^e представляет собой водород;

каждый R^f представляет собой водород;

¹⁰ R^g представляет собой хлор, фтор, йод или бром;

R^h представляет собой водород;

R^h представляет собой водород;

¹⁵ R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^k представляет собой водород;

R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

²⁰ R^l представляет собой $-CH_2CHO$;

R^n представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу; и R^0 выбран из фуанила, тиенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, фенила, нафтила, пиринила, пиридила, пиридазинила, пиридинамила, пиразинила, триазинила, индолизинила, индолила, изоиндолила, индазолила, бензимидазолила, бензтиазолила, бензотиенила, бензофуанила, пуринила, хинолила, изохинолила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила, птеридинила, тетрагидрофуанила, тетрагидротиенила, пирролидинила, пирролидонила, пиперидинила, пирролинила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, декагидрохинолинила, оксазолидинила, пиперазинила, диоксанила, диоксоланила, диазепинила, оксазепинила, тиазепинила, морфолинила, хинуклидинила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, индамила, фенантридинила, тетрагидронафтила, индолинила, бензодиоксанила, бензодиоксолана, хроманила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила, циклооктенила, циклооктадиенила, бициклогептанила и бициклооктанила; и где

⁴⁰ R^0 могут быть необязательно замещенными на любом из их кольцевых компонентов или на них обоих, где каждый способный к замещению ненасыщенный углерод в кольце необязательно замещен 1-2 группами R^p , и каждый способный к замещению насыщенный углерод в кольце необязательно замещен 1-2 группами R^q ; где

каждый R^p независимо выбран из группы, состоящей из фтора, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$,

⁴⁵ $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, или C_{1-4} алифатической группы, или C_{1-4}

фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$

или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$,

каждый R^q независимо выбран из группы, состоящей из фтора, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, или C_{1-4} алифатической группы, или C_{1-4}

фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$

или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, при условии, что когда два R^q присоединены к одному и тому же атому углерода, один из них должен быть выбран из группы, состоящей из фтора, $-CO_2$

R^{5x} , $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ и C_{1-4} алифатической группы или C_{1-4} фторалифатической группы,

необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; или два R^q при одном и том же атome углерода вместе образуют $=O$ или $=C(R^{5x})_2$,

R^{4x} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ алкил,

и

R^{4y} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ алкил, или 5- или 6-членный арил, 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N или S или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, выбранных из O, N или S; или

R^{4x} и R^{4y} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, имеющее, в дополнение к атому азота, 0-2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{5x} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или необязательно замещенный $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ алкил;

где каждая алифатическая группа необязательно замещена заместителями,

выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$

, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2$
 R^* , $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C$
 $(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-$
 $N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-$
 $P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-$
 $NHCO_2R^{00}$, $=N-NHSO_2R^{00}$ или $=N-R^*$, где

R^{00} представляет собой C_{1-10} алифатическую группу или C_{6-14} арильную группу,

включающую одно-три кольца;

каждый R^* независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алифатической группы, C_{6-14} арильной группы, включающей 1-3 кольца, гетероарильной группы, включающей 5-14

атомов в кольце, включающей дополнительно к атому углерода 1-4 гетероатомов, выбранных из O, N, S, окисленной формы S и N, или кватернизированной формы N, или

гетероциклической группы, включающей стабильный 3-7-членный моноциклический конденсированное 7-10-членное бициклическое кольцо или мостиковый 6-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, причем группа является насыщенной или частично насыщенной и включает кроме атома углерода один или более гетероатомов,

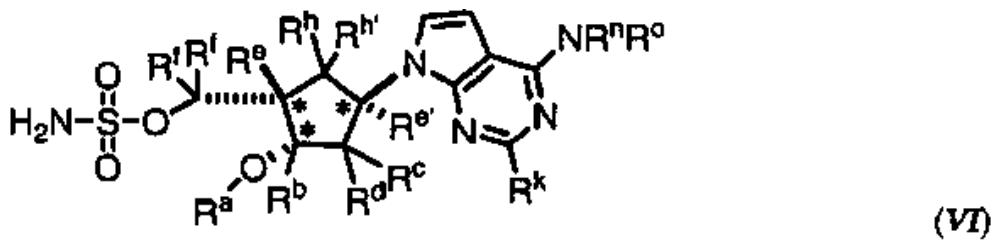
выбранных из O, N, S, окисленных форм S и N или кватернизованных форм N, и
 5 каждый R⁺ независимо выбран из водорода, C₁₋₁₀ алифатической группы, C₆₋₁₄
 арильной группы, включающей 1-3 кольца, гетероарильной группы, включающей 5-14
 10 атомов в кольце, включающей дополнительно к атому углерода 1-4 гетероатомов,
 выбранных из O, N, S, окисленной формы S и N, или кватернизованной формы N, или
 15 гетероциклической группы, включающей стабильный 3-7-членный моноцикл,
 конденсированное 7-10-членное бициклическое кольцо или мостиковый 6-10-членный
 20 бициклический гетероциклический фрагмент, причем группа является насыщенной или
 частично насыщенной и включает кроме атома углерода один или более гетероатомов,
 выбранных из O, N, S, окисленных форм S и N или кватернизованных форм N, или два
 25 R⁺ на одном и том же атоме азота вместе с атомом азота образуют 5-8 членное
 ароматическое или неароматическое кольцо, имеющее кроме атома азота 0-2
 гетероатома в кольце, выбранных из N, O и S;

30 15 причем каждый арил и каждый гетероарил необязательно замещен заместителями,
 выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰
 , -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂
 R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C
 (=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-
 35 20 N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-
 P(O)-OR* и -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, или два соседних заместителя вместе с промежуточными
 25 25 атомами образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично насыщенное кольцо,
 имеющее 0-3 атомов в кольце, выбранных из N, O и S;

35 30 где по меньшей мере один атом углерода каждого гетероциклила необязательно
 замещен заместителем, выбранным из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-
 R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)
 N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)
 R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-
 40 35 N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺),
 -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂,
 =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰⁰, =N-NHSO₂R⁰⁰ или =N-R*; и

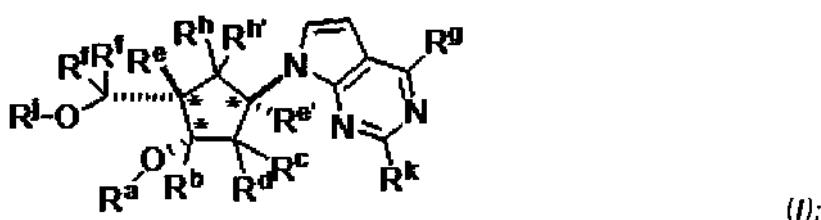
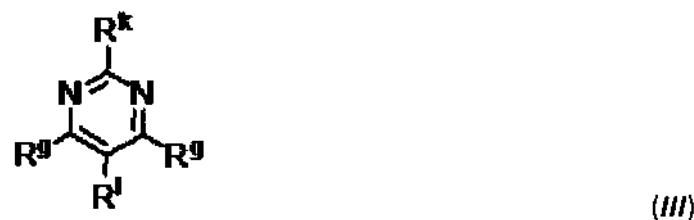
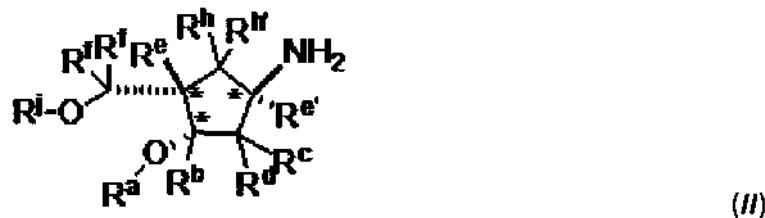
45 40 где по меньшей мере один атом азота, если он присутствует, каждого гетероциклила
 необязательно замещен заместителем, выбранным из -R*, -N(R*)₂, C(O)R*, CO₂R*, C
 (O)C(O)R*C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ и NR*SO₂
 R*.

4. Способ получения соединения формулы (VI)

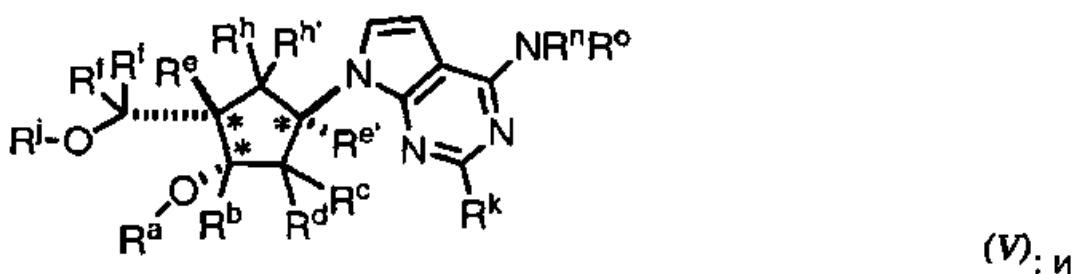


или его соли, включающий стадии:

- (a) объединение соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III)
 10 в присутствии основания с получением соединения формулы (I);



- (b) обработка соединения формулы (I) амином формулы HNR^nR^0 с образованием соединения формулы (V) или его соли



- (c) сульфамоилирование соединения формулы (V), где R^j представляет собой водород, с образованием соединения формулы (VI) или его соли, где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются
 45 относительными; где R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^b представляет собой водород;

R^c представляет собой водород, фтор, хлор, $-OH$, $-O-R^m$ или C_{1-4} алифатическую группу;

⁵ R^d представляет собой водород;

R^e представляет собой водород;

$R^{e`}$ представляет собой водород;

каждый R^f представляет собой водород;

¹⁰ R^g представляет собой хлор, фтор, йод или бром;

R^h представляет собой водород;

$R^{h`}$ представляет собой водород;

¹⁵ R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^k представляет собой водород;

²⁰ R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^l представляет собой $-CH_2CHO$;

R^n представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу; и

²⁵ R^0 выбран из фуанила, тиенила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, изоксазолила, изотиазолила, оксадиазолила, триазолила, тиадиазолила, фенила, нафтила, пиринила, пиридила, пиридазинила, пиrimидинила, пиразинила, триазинила, индолизинила, индолила, изоиндолила, индазолила, бензимидазолила, бензтиазолила, бензотиенила, бензофуанила, пуринила, хинолила, изохинолила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, нафтиридинила, птеридинила, тетрагидрофуанила, тетрагидротиенила, пирролидинила, пирролидонила, пиперидинила, пирролинила, тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, декагидрохинолинила, оксазолидинила, пиперазинила, диоксанила, диоксоланила, диазепинила, оксазепинила, тиазепинила, морфолинила, хинуклидинила,

³⁵ тетрагидрохинолинила, тетрагидроизохинолинила, индамила, фенантридинила, тетрагидронафтила, индолинила, бензодиоксанила, бензодиоксолила, хроманила, циклопропила, циклобутила, циклопентила, циклопентенила, циклогексила, циклогексенила, циклогептила, циклогептенила, циклооктила, циклооктенила, циклооктадиенила, бициклогептанила и бициклооктанила; и где

⁴⁰ R^0 могут быть необязательно замещенными на любом из их кольцевых компонентов или на них обоих, где каждый способный к замещению ненасыщенный углерод в кольце необязательно замещен 1-2 группами R^p , и каждый способный к замещению насыщенный углерод в кольце необязательно замещен 1-2 группами R^q ; где

⁴⁵ каждый R^p независимо выбран из группы, состоящей из фтора, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, или C_{1-4} алифатической группы или C_{1-4} фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$,

каждый R^q независимо выбран из группы, состоящей из фтора, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, или C_{1-4} алифатической группы, или C_{1-4}

фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$

или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, при условии, что когда два R^q присоединены к одному и тому же атому углерода, один из них должен быть выбран из группы, состоящей из фтора, $-CO_2$

R^{5x} , $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$ и C_{1-4} алифатической группы или C_{1-4} фторалифатической группы,

необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; или два R^q при одном и том же атome углерода вместе образуют $=O$ или $=C(R^{5x})_2$,

R^{4x} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ алкил,

и

R^{4y} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ алкил, или 5- или 6-членный арил, 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N или S, или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, выбранных из O, N или S; или

R^{4x} и R^{4y} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, имеющее, в дополнение к атому азота, 0-2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{5x} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или необязательно замещенный $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ арил или $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ алкил;

где каждая алифатическая группа необязательно замещена заместителями, выбранными из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2$ R^* , $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C$ ($=NR^+$)- $N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{00}$, $=N-NHSO_2R^{00}$, или $=N-R^*$, где

R^{00} представляет собой C_{1-10} алифатическую группу или C_{6-14} арильную группу,

включающую одно-три кольца;

каждый R^* независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алифатической группы, C_{6-14} арильной группы, включающей 1-3 кольца, гетероарильной группы, включающей 5-14 атомов в кольце, включающей дополнительно к атому углерода 1-4 гетероатомов, выбранных из O, N, S, окисленной формы S и N или кватернизированной формы N, или гетероциклической группы, включающей стабильный 3-7-членный моноциклический конденсированное 7-10-членное бициклическое кольцо или мостиковый 6-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, причем группа является насыщенной или частично насыщенной и включает кроме атома углерода один или более гетероатомов,

выбранных из O, N, S, окисленных форм S и N, или кватернизованных форм N, и

каждый R⁺ независимо выбран из водорода, C₁₋₁₀ алифатической группы, C₆₋₁₄ арильной группы, включающей 1-3 кольца, гетероарильной группы, включающей 5-14 атомов в кольце, включающей дополнительно к атому углерода 1-4 гетероатомов, выбранных из O, N, S, окисленной формы S и N, или кватернизованной формы N, или гетероциклической группы, включающей стабильный 3-7-членный моноциклический конденсированное 7-10-членное бициклическое кольцо или мостиковый 6-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, причем группа является насыщенной или частично насыщенной и включает кроме атома углерода один или более гетероатомов, выбранных из O, N, S, окисленных форм S и N или кватернизованных форм N, или два R⁺ на одном и том же атоме азота вместе с атомом азота образуют 5-8 членное ароматическое или неароматическое кольцо, имеющее кроме атома азота 0-2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O, и S;

причем каждый арил и каждый гетероарил необязательно замещен заместителями, выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* и -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, или два соседних заместителя вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, имеющее 0-3 атомов в кольце, выбранных из N, O и S;

где по меньшей мере один атом углерода каждого гетероциклила необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R⁺)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰⁰, =N-NHSO₂R⁰⁰ или =N-R*; и

где по меньшей мере один атом азота, если он присутствует, каждого гетероциклила необязательно замещен заместителем, выбранным из -R*, -N(R*)₂, C(O)R*, CO₂R*, C(O)C(O)R*², C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ и NR*SO₂R*.

5. Способ по п. 4, где стадия с) включает стадии:

I-C) обработки соединения формулы (V) сульфамоилирующим реагентом R^UN⁻-S(O)₂X⁺;

II-C) необязательно обработки реакционной смеси, образованной на стадии I-C), кислотой; где:

R^u представляет собой $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$;

каждый R^v независимо выбран из водорода, C_{1-10} алифатической группы или C_{6-14} арила, включающего 1-3 кольца;

R^w представляет собой C_{1-10} алифатическую группу или C_{6-14} арил, включающий 1-3 кольца;

или один R^v представляет собой C_{1-10} алифатическую группу, и другой R^v , взятый

вместе с R^w , образует C_{3-6} циклоалифатическое кольцо; и

X выбран из:

третичного амина, выбранного из триметиламина, триэтиламина, триэтилендиамина, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, спартеина, N,N' -дизопропилэтиламина, трибутиламина, 1-азабицикло

[2.2.2]октана, N,N' -диметилпiperазина, N -этилморфолина и трипропиламина; или

азотсодержащего гетероарила, выбранного из пиридина, имидазола, пиррола, коллидина, 2,6-лутидина, 4-диметиламинопиридина, 2,6-ди-трет-бутилпиридина и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридина, 1-азабицикло[2.2.2]октана, N,N' -диметилпiperазина и N -этилморфолина;

где каждая алифатическая и каждая циклоалифатическая группа необязательно замещена заместителем, выбранным из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-$

R^* , $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)$

$N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)$

R^* , $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-$

$N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$,

$), -P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$,

$=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{00}$, $=N-NHSO_2R^{00}$ или $=N-R$; где

каждый арил и каждый гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3$

R^{00} , $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)$

$N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-$

$N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$,

$-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$

и $-P(O)(NR^+)-N(R^+)$, или два соседних заместителя вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 гетероатомов в кольце, выбранных из N , O и S ; где

по меньшей мере один углеродный атом каждого гетероцикла необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$,

$-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+$

CO_2R^{00} , $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$

, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰⁰, =N-NHSO₂R⁰⁰ или =N-R*; и

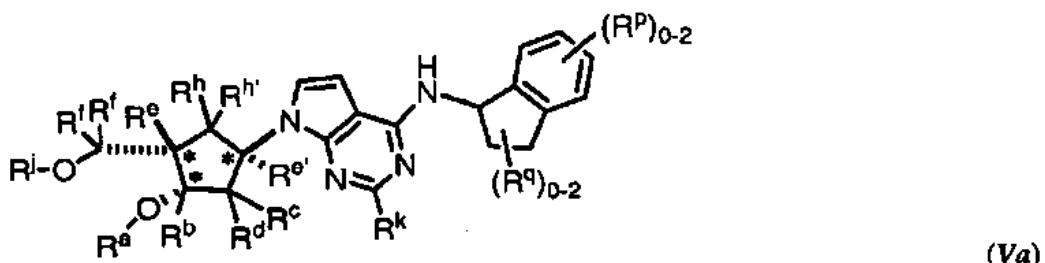
где, по меньшей мере, один атом азота, если он присутствует, каждого гетероцикла необязательно замещен заместителем, выбранным из -R*, -N(R*)₂, C(O)R*, CO₂R*, C(O)C(O)R*С(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ и NR*SO₂R*; и

где каждый из R⁰⁰, R* и R⁺ определен в п. 4.

6. Способ по п. 3, где:

HNRⁿR⁰ представлен соединением формулы (VIIa) и образует соединение формулы

(Va):



где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

каждый из радикалов R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^h, R^{h'}, R^j, R^k и R^m в формуле (Va) является таким, как определено в формуле (V);

каждый R^p независимо выбран из фтора, -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} или -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}) или C₁₋₄алифатической группы или C₁₋₄фторалифатической группы, необязательно замещенной -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} или -C(O)N(R^{4x})(R^{4y});

каждый R^q независимо выбран из фтора, -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} или -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), или C₁₋₄алифатической группы или C₁₋₄фторалифатической группы, необязательно замещенной -OR^{5x}, -N(R^{4x})(R^{4y}), -CO₂R^{5x} или -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}), при условии, что когда два R^q присоединены к одному и тому же углеродному атому, один должен быть выбранным из фтора, -CO₂R^{5x}, -C(O)N(R^{4x})(R^{4y}) и C₁₋₄алифатической группы или C₁₋₄

фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$; или два R^q при одном и том же атоме углерода совместно образуют $=O$ или $=C(R^{5x})_2$;

5 R^{4x} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ алкил;

10 R^{4y} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил, $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ алкил или 5- или 6-членный арил, 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранного из O, N или S; или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, выбранного из O, N или S; или

15 R^{4x} и R^{4y} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-8-членное гетероциклическое кольцо, имеющее, в дополнение к атому азота, 0-2 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S; и

20 15 каждый R^{5x} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или C_{6-10} арил или $C_{6-10}ap(C_{1-4})$ алкил, где

25 каждый арил и каждый гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3$

30 R^{00} , $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$,

35 25 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$ и $-P(O)(NR^+)-N(R^+)$, или два соседних заместителя вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S; где

40 30 по меньшей мере один углеродный атом каждого гетероцикла необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$

45 35 $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^*)_2$, $-P(O)(OR^*)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-$

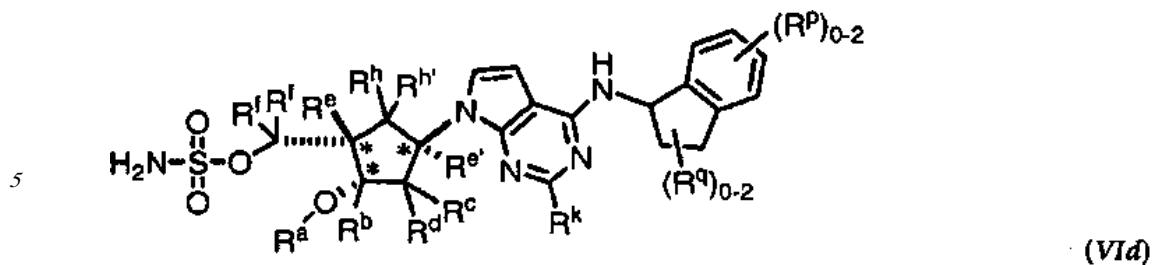
40 40 $NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{00}$, $=N-NHSO_2R^{00}$ или $=N-R^*$; и

45 где, по меньшей мере, один атом азота, если он присутствует, каждого гетероцикла необязательно замещен заместителем, выбранным из $-R^*$, $-N(R^*)_2$, $C(O)R^*$, CO_2R^* , $C(O)C(O)R^*C(O)CH_2C(O)R^*$, $-SO_2R^*$, $-SO_2N(R^*)_2$, $-C(=S)N(R^*)_2$, $-C(=NH)-N(R^*)_2$ и NR^*SO_2

45 R^* ; и

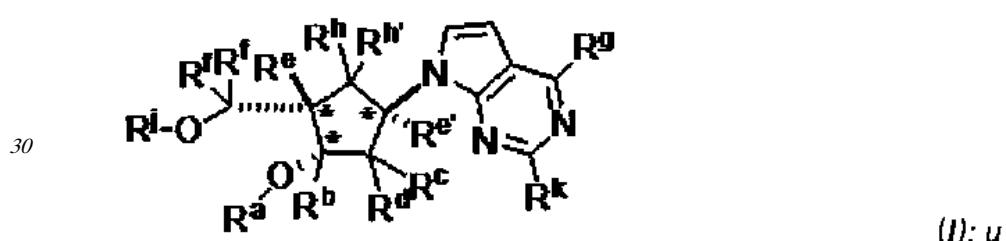
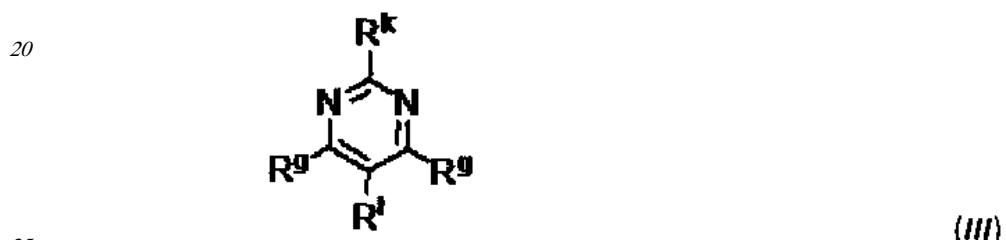
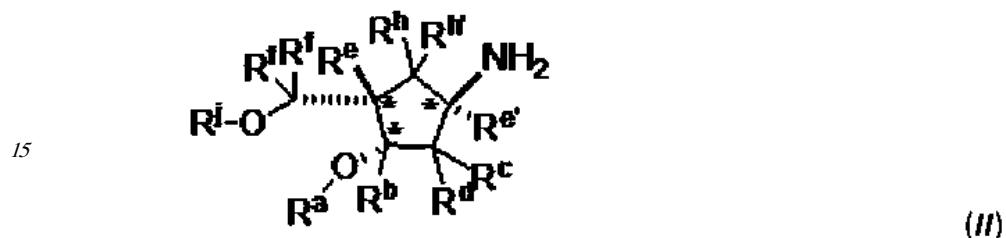
где каждый из R^{00} , R^* и R^+ определен в п. 3.

7. Способ получения соединения (VId)

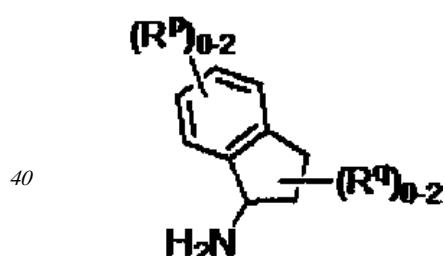


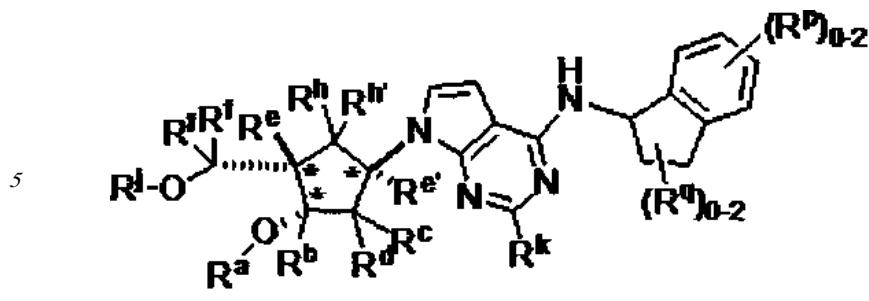
или его соли, включающий стадии:

10 (a) объединение соединения формулы (II) или его соли с соединением формулы (III)
в присутствии основания с получением соединения формулы (I);



30 (b) обработка соединения формулы (I) амином формулы (VIIa) с образованием соединения формулы (Va) или его соли;





(Va); и

(c) сульфамоилирование соединения формулы (Va), где R^j представляет собой

водород, с образованием соединения формулы (VId):

где стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными; R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует

циклическую диольную защитную группу; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^b представляет собой водород;

R^c представляет собой водород, фтор, хлор, $-OH$, $-O-R^m$ или C_{1-4} -алифатическую группу;

R^d представляет собой водород;

R^e представляет собой водород;

$R^{e'}$ представляет собой водород;

каждый R^f представляет собой водород;

R^g представляет собой хлор, фтор, йод или бром;

R^h представляет собой водород;

$R^{h'}$ представляет собой водород;

R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила; или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^k представляет собой водород;

R^m представляет собой защитную группу гидроксила; или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу;

R^1 представляет собой $-CH_2CHO$;

каждый R^p независимо выбран из группы, состоящей из фтора, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, или C_{1-4} -алифатической группы или C_{1-4} -фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$,

каждый R^q независимо выбран из группы, состоящей из фтора, $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, или C_{1-4} -алифатической группы, или C_{1-4} -

фторалифатической группы, необязательно замещенной $-OR^{5x}$, $-N(R^{4x})(R^{4y})$, $-CO_2R^{5x}$ или $-C(O)N(R^{4x})(R^{4y})$, при условии, что когда два R^q присоединены к одному и тому же

атому углерода, один из них должен быть выбран из группы, состоящей из фтора, $-\text{CO}_2$ R^{5x} , $-\text{C}(\text{O})(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$ и C_{1-4} алифатической группы или C_{1-4} фторалифатической группы, необязательно замещенной $-\text{OR}^{5x}$, $-\text{N}(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$, $-\text{CO}_2\text{R}^{5x}$ или $-\text{C}(\text{O})(\text{R}^{4x})(\text{R}^{4y})$; или два R^q при одном и том же атоме углерода вместе образуют $=\text{O}$ или $=\text{C}(\text{R}^{5x})_2$,

R^{4x} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или $\text{C}_{6-10}\text{ap}(\text{C}_{1-4})$ алкил, и

R^{4y} представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или $\text{C}_{6-10}\text{ap}(\text{C}_{1-4})$ алкил, или 5- или 6-членный арил, 5- или 6-членный гетероарил, имеющий 1-4 гетероатома, выбранных из O, N или S, или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 1-4 гетероатома, выбранных из O, N или S; или

R^{4x} и R^{4y} , взятые вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенное 4-8-членное гетероциклическое кольцо, имеющее, в дополнение к атому азота, 0-2 гетероатома в кольце, независимо выбранных из N, O и S;

каждый R^{5x} независимо представляет собой водород, C_{1-4} алкил, C_{1-4} фторалкил или необязательно замещенный C_{6-10} арил или $\text{C}_{6-10}\text{ap}(\text{C}_{1-4})$ алкил;

где каждая алифатическая группа необязательно замещена заместителями, выбранными из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^{00}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{O}-\text{CO}_2$ R^* , $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)$ $\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^+)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^*$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^{00}$, $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^{00}$, или $=\text{N}-\text{R}^*$, где

R^{00} представляет собой C_{1-10} алифатическую группу или C_{6-14} арильную группу, включающую одно-три кольца;

каждый R^* независимо выбирают из водорода, C_{1-10} алифатической группы, C_{6-14} арильной группы, включающей 1-3 кольца, гетероарильной группы, включающей 5-14 атомов в кольце, включающей дополнительно к атому углерода 1-4 гетероатомов, выбранных из O, N, S, окисленной формы S и N, или кватернизованный формы N, или гетероциклической группы, включающей стабильный 3-7-членный моноцикл, конденсированное 7-10-членное бициклическое кольцо или мостиковый 6-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, причем группа является насыщенной или частично насыщенной и включает кроме атома углерода один или более гетероатомов, выбранных из O, N, S, окисленных форм S и N, или кватернизованных форм N, и

каждый R^+ независимо выбран из водорода, C_{1-10} алифатической группы, C_{6-14} арильной группы, включающей 1-3 кольца, гетероарильной группы, включающей 5-14 атомов в кольце, включающей дополнительно к атому углерода, 1-4 гетероатомов, выбранных из O, N, S, окисленной формы S и N или кватернизованный формы N, или

гетероциклической группы, включающей стабильный 3-7-членный моноцикл, конденсированное 7-10-членное бициклическое кольцо или мостиковый 6-10-членный бициклический гетероциклический фрагмент, причем группа является насыщенной или частично насыщенной и включает кроме атома углерода один или более гетероатомов,

5 выбранных из O, N, S, окисленных форм S и N, или кватернизованных форм N, или два R+ на одном и том же атоме азота вместе с атомом азота образуют 5-8 членное ароматическое или неароматическое кольцо, имеющее кроме атома азота 0-2 гетероатома в кольце, выбранных из N, O, и S;

причем каждый арил и каждый гетероарил необязательно замещен заместителями,

10 выбранными из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* и -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, или два соседних заместителя вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично насыщенное кольцо,

20 имеющее 0-3 атомов в кольце, выбранных из N, O и S;

где по меньшей мере один атом углерода каждого гетероциклила необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)

25 -N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R⁺)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰⁰, =N-NHSO₂R⁰⁰ или =N-R*; и

где по меньшей мере один атом азота, если он присутствует, каждого гетероциклила необязательно замещен заместителем, выбранным из -R*, -N(R*)₂, C(O)R*, CO₂R*, C

35 (O)C(O)R*C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ и NR*SO₂R*.

8. Способ по п. 7, где стадия с) включает стадии:

I-C) обработки соединения формулы (V) сульфамоилирующим реагентом R^UN⁻-S(O)₂X⁺;

II-C) необязательно обработки реакционной смеси, образованной на стадии I-C), кислотой;

Где R^U представляет собой -C(O)OC(R^V)₂(R^W);

45 каждый R^V независимо выбран из водорода, C₁₋₁₀алифатической группы или C₆₋₁₄ арила, включающего 1-3 кольца;

R^W представляет собой C₁₋₁₀алифатическую группу или C₆₋₁₄арил, включающий 1-3

кольца;

или один R^V представляет собой C_{1-10} алифатическую группу, и другой R^V , взятый вместе с R^W , образует C_{3-6} циклоалифатическое кольцо; и

5 X выбран из:

третичного амина, выбранного из триметиламина, триэтиламина, триэтилендиамина, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октана, 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, спартеина, N,N' -диизопропилэтиламина, трибутиламина, 1-азабицикло[2.2.2]октана, N,N' -диметилпiperазина, N -этилморфолина и трипропиламина; или азотсодержащего гетероарила, выбранного из пиридина, имидазола, пиррола, коллидина, 2,6-лутидина, 4-диметиламинопиридина, 2,6-ди-трет-бутилпиридина и 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридина, 1-азабицикло[2.2.2]октана, N,N' -диметилпiperазина и N -этилморфолина;

15 где каждая алифатическая и каждая циклоалифатическая группа необязательно замещена заместителем, выбранным из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^{00}$, $=N-NHSO_2R^{00}$ или $=N-R$; где каждый арил и каждый гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, и $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, или два соседних заместителя вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S; где

40 по меньшей мере один углеродный атом каждого гетероцикла необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^*$, $-C(R^*)=C(R^*)_2$, $-C\equiv C-R^*$, $-OR^*$, $-SR^{00}$, $-S(O)R^{00}$, $-SO_2R^{00}$, $-SO_3R^{00}$, $-SO_2N(R^+)$, $-N(R^+)$, $-NR^+C(O)R^*$, $-NR^+C(O)N(R^+)$, $-NR^+CO_2R^{00}$, $-O-CO_2R^*$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^*$, $-CO_2R^*$, $-C(O)-C(O)R^*$, $-C(O)R^*$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^*$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^*$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-NR^+SO_2R^{00}$, $-NR^+SO_2N(R^+)$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^*$, $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^+)_2$, $=N-OR^*$, $=N-$

NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰⁰, =N-NHSO₂R⁰⁰ или =N-R*; и

где, по меньшей мере, один атом азота, если он присутствует, каждого гетероцикла необязательно замещен заместителем, выбранным из -R*, -N(R*)₂, C(O)R*, CO₂R*, C(O)C(O)R*C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ и NR*SO₂R*; и

где каждый из R⁰⁰, R* и R⁺ определен в п. 7.

9. Способ по любому из пп. 1-8, где:

R^c представляет собой водород, -OH или -O-R^m;

R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из сильной защитной группы, C₁₋₁₀алифатической группы, -C(O)R^{aa} и -C(O)-O-R^{aa}, или R^a, взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную 15 защитную группу -C(R^{aa})(R^{bb})-; или R^a, взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу -C(R^{aa})(R^{bb})-;

R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из сильной защитной группы, C₁₋₁₀алифатической группы, -C(O)-R^{aa} и -C(O)-O-R^{aa}; или R^j, взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу -C(R^{aa})(R^{bb})-;

R^m представляет собой защитную группу гидроксила, выбранную из сильной 25 защитной группы, C₁₋₁₀алифатической группы, -C(O)-R^{aa} и -C(O)-O-R^{aa}, или R^m, взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу -C(R^{aa})(R^{bb})-;

R^{aa} представляет собой C₁₋₄алифатическую группу или C₆₋₁₄арил, включающий 1-3

кольца; и

R^{bb} представляет собой водород или C₁₋₄алифатическую группу, где

каждая алифатическая группа необязательно замещена заместителем, выбранным из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰⁰, =N-NHSO₂R⁰⁰ или =N-R; где каждый арил и каждый гетероарил необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂

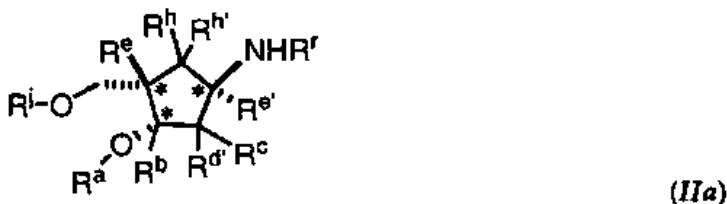
, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR* и -P(O)(NR⁺)-N(R⁺), или два соседних заместителя вместе с 5 промежуточными атомами образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S; где

по меньшей мере один углеродный атом каждого гетероцикла необязательно замещен 10 заместителем, выбранным из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂ 15 , -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R⁺)₂, =N-OR*, =N- 20 NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰⁰, =N-NHSO₂R⁰⁰ или =N-R*; и

где, по меньшей мере, один атом азота, если он присутствует, каждого гетероцикла 25 необязательно замещен заместителем, выбранным из -R*, -N(R*)₂, C(O)R*, CO₂R*, C(O)C(O)R*C(O)CH₂C(O)R*, -SO₂R*, -SO₂N(R*)₂, -C(=S)N(R*)₂, -C(=NH)-N(R*)₂ и NR*SO₂ R*; и

где каждый из R⁰⁰, R* и R⁺ определен в пп. 1-8.

10. Соединение формулы (Па):



или его соль; где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются 35 абсолютными;

R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из 40 силильной защитной группы, алифатической группы, -C(O)-R^{aa} и -C(O)-O-R^{aa}; или R^a, взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу -C(R^{aa})(R^{bb})-; или R^a, взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу -C(R^{aa})(R^{bb})-;

R^b представляет собой водород, фтор, C₁₋₄алифатическую группу или C₁₋₄ фторалифатическую группу;

R^c представляет собой водород, фтор, хлор, -OH, -O-R^m или C₁₋₄алифатическую 45 группу, необязательно замещенную заместителем, выбранным из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺

), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, -P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰⁰, =N-NHSO₂R⁰⁰ или =N-R, и где каждый R⁰⁰, R* и R⁺ определен в пп. 1-8;

10 R^d представляет собой водород, фтор, бром, C₁₋₄алифатическую группу или C₁₋₄фторалифатическую группу;

R^e представляет собой водород или C₁₋₄алифатическую группу;

15 R^e представляет собой водород или C₁₋₄алифатическую группу;

R^h представляет собой водород, фтор, C₁₋₄алифатическую группу или C₁₋₄фторалифатическую группу;

20 R^h представляет собой водород, фтор, C₁₋₄алифатическую группу или C₁₋₄фторалифатическую группу;

R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из сильной защитной группы, алифатической группы, -C(O)-R^{aa} и -C(O)-O-R^{aa}; или R^j, взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную 25 защитную группу -C(R^{aa})(R^{bb})-;

30 R^m представляет собой защитную группу гидроксила, выбранную из сильной защитной группы, алифатической группы, -C(O)-R^{aa} и -C(O)-O-R^{aa}; или R^m, взятый вместе с R^a и промежуточными атомами углерода, образует циклическую диольную защитную группу-C(R^{aa})(R^{bb})-;

R^{aa} представляет собой C₁₋₄алифатическую группу или C₆₋₁₀арил;

R^{bb} представляет собой водород или C₁₋₄алифатическую группу, и

35 R^r представляет собой водород или защитную группу амина, каждая алифатическая группа необязательно замещена заместителем, выбранным из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰, -SO₂R⁰⁰, -SO₃R⁰⁰, -SO₂N(R⁺), -N(R⁺), -NR⁺C(O)R*, -NR⁺C(O)N(R⁺), -NR⁺CO₂R⁰⁰, -O-CO₂R*, -OC(O)N(R⁺)₂, -O-C(O)R*, -CO₂R*, -C(O)-C(O)R*, -C(O)R*, -C(O)N(R⁺)₂, -C(O)N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-C(O)R*, -C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -C(=NR⁺)-OR*, -N(R⁺)-N(R⁺)₂, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)₂, -NR⁺SO₂R⁰⁰, -NR⁺SO₂N(R⁺), -P(O)(R*)₂, -P(O)(OR*)₂, -O-P(O)-OR*, 40

-P(O)(NR⁺)-N(R⁺)₂, =O, =S, =C(R*)₂, =N-N(R*)₂, =N-OR*, =N-NHC(O)R*, =N-NHCO₂R⁰⁰, =N-NHSO₂R⁰⁰ или =N-R; где каждый арил необязательно замещен заместителем, 45 выбранным из галогена, -NO₂, -CN, -R*, -C(R*)=C(R*)₂, -C≡C-R*, -OR*, -SR⁰⁰, -S(O)R⁰⁰

, $-\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}^*(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$ и $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)$, или два соседних заместителя вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S; и где каждый из R^{00} , R^* и R^+ определен в пп. 1-8.

11. Соединение по п. 10, где:

каждый из R^b , R^e , $\text{R}^{e`}$, R^h и $\text{R}^{h`}$ представляет собой водород; $\text{R}^{d`}$ представляет собой водород или бром; и R^c представляет собой водород, $-\text{OH}$ или $-\text{OR}^m$.

12. Соединение по п. 11, где:

R^a представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из сильной защитной группы, алифатической группы, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{aa}$ и $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{aa}$ или R^a , взятый вместе с R^j и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-\text{C}(\text{R}^{aa})(\text{R}^{bb})-$; или R^a , взятый вместе с R^m и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-\text{C}(\text{R}^{aa})(\text{R}^{bb})-$;

R^j представляет собой водород или защитную группу гидроксила, выбранную из сильной защитной группы, алифатической группы, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{aa}$ и $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{aa}$, или R^j , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-\text{C}(\text{R}^{aa})(\text{R}^{bb})-$;

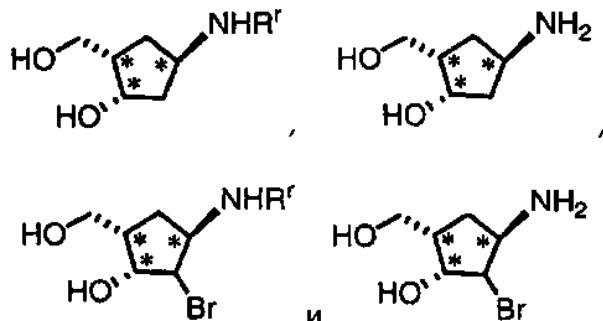
R^m представляет собой защитную группу гидроксила, выбранную из сильной защитной группы, алифатической группы, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{aa}$ и $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-\text{R}^{aa}$, или R^m , взятый вместе с R^a и промежуточными атомами, образует циклическую диольную защитную группу $-\text{C}(\text{R}^{aa})(\text{R}^{bb})-$;

R^{aa} представляет собой C_{1-4} алифатическую группу или C_{6-10} арил; и

R^{bb} представляет собой водород или C_{1-4} алифатическую группу, где каждая алифатическая группа необязательно замещена заместителем, выбранным из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^{00}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^*$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^{00}$, $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^{00}$ или $=\text{N}-\text{R}$; где каждый арил необязательно замещен заместителем, выбранным из

галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^{00}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$, и $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)$, или два соседних заместителя вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное ненасыщенное или частично ненасыщенное кольцо, имеющее 0-3 гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S; и где каждый из R^{00} , R^* и R^+ определен в пп. 1-8.

13. Соединение, выбранное из группы:



или его соли; где:

стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются 25 абсолютными; и

R^r представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{cc}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{cc}$, $-\text{CH}_2\text{R}^{cc}$ или $-\text{C}(\text{R}^{cc})_3$, где R^{cc} представляет собой C_{1-4} алифатическую группу или C_{6-14} арил, где C_{1-4} алифатическая группа необязательно замещена заместителем, выбранным из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^{00}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$, $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^*$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^{00}$, $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^{00}$ или $=\text{N}-\text{R}$;

где арил необязательно замещен заместителем, выбранным из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^{00}$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_3\text{R}^{00}$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\equiv\text{N}\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^{00}$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$, и $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)$, или два соседних заместителя вместе с промежуточными атомами образуют 5-6-членное

ненасыщенное или частично насыщенное кольцо, имеющее 0-3 атомов в кольце, выбранных из N, O и S;

и где каждый из R^{00} , R^* и R^+ определен в пп. 1-8.

14. Способ по п. 4 или 5, где

⁵ R^a представляет собой водород;

R^c представляет собой водород;

R^g представляет собой хлор;

¹⁰ R^j представляет собой водород;

R^n и R^o в $HN R^n R^o$ представляет собой водород и инданил, соответственно; где далее стадия с) включает стадии:

I-C) обработку соединения формулы (V) реагентом сульфамоилирования $R^u N^- S$ ¹⁵ $(O)_2 X^+$;

II-C) необязательно обработку реакционной смеси, образованной на стадии I-C) кислотой; где

R^u представляет собой $-C(O)OC(R^v)_2(R^w)$;

²⁰ каждый R^v независимо выбран из водорода или C_{1-10} алифатической группы;

R^w представляет собой C_{1-10} алифатическую группу;

X выбран из третичного амина, выбранного из триметиламина, триэтиламина, триэтилендиамина, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU), 1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ена, спартеина, N,N' -дизопропилэтиламина, трибутиламина, 1-азабицикло[2.2.2]октана, N,N' -диметилпиперазина, N -этилморфолина и трипропиламина.

15. Способ по п. 14, где стереохимические конфигурации в положениях, обозначенных звездочками, являются относительными;

³⁰ R^v представляет метил;

R^w представляет метил;

X представляет триэтилендиамин;

³⁵ $HN R^n R^o$ представляет собой

