



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21), (22) Заявка: 2003108865/04, 28.08.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
28.08.2001(30) Конвенционный приоритет:
30.08.2000 (пп.1-52) US 60/229,183

(43) Дата публикации заявки: 27.11.2004

(45) Опубликовано: 20.02.2007

Опубликовано на CD-ROM:
MIMOSA RBI 2007/05D RBI200705D(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции № 1 (W1 C2)(48) Коррекция опубликована:
10.10.2007 Бюл. № 28/2007(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 6071907 A, 06.06.2000. US 5089496
A, 18.02.1992. WO 96/30363 A, 03.10.1996. US
5925648 A, 20.07.1999. RU 2086549 C1,
10.08.1997.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 31.03.2003(86) Заявка РСТ:
US 01/26792 (28.08.2001)(87) Публикация РСТ:
WO 02/18368 (07.03.2002)Адрес для переписки:
103064, Москва, ул. Казакова, 16, НИИР
Канцелярия "Патентные поверенные Квашнин,
Сапельников и партнеры", Квашнину В.П.

(72) Автор(ы):

НЬОРОГЕ Ф. Джордж (US),
ВИБУЛБХАН Банча (US),
КУПЕР Элэн Б. (US),
ГУЗИ Тимоти (US),
РЕЙН Динанат Ф. (US),
МАЙНОР Кит П. (US),
ДОЛЛ Роунэлд Дж. (US),
ГИРИЯВАЛЛАБХАН Вийур Мупил (US),
САНТАНАМ Бама (US),
ПИНТО Патрик Э. (US),
ЖУ Хью Й. (US),
КИРТИКАР Картик М. (US),
АЛЬВАРЕЗ Кармен С. (US),
БОЛДВИН Джон Дж. (US),
ЛИ Ге (US),
ХУАНГ Чиа-Йу (US),
ДЖЕЙМС Рэй Э. (US),
БИШОП Роберт В. (US),
ВАНГ Джеймс (US),
ДИСЕЙ Ягдиш Э. (US)

(73) Патентообладатель(и):

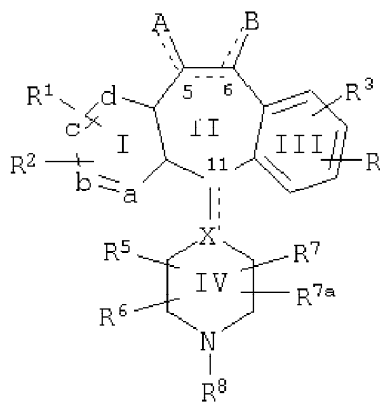
Шеринг Корпорейшн (US),
Фармакопие Драг Дискавери, Инк. (US)

(54) ТРИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новым
трициклическим соединениям, их фармацевтически

приемлемым солям и сольватам, пригодным для
ингибирования фарнезилпротеинтрансферазы.
Описывается соединение формулы



(1.0)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где один из a, b, c и d означает N или N⁺O⁻, а остальные a, b, c и d означают атом углерода, причем каждый атом углерода обладает группой R¹ или R², присоединенной к указанному атому углерода; или все a, b, c и d означают атом углерода, причем каждый атом углерода обладает группой R¹ или R², присоединенной к указанному

атому углерода; штриховая линия (—) означает необязательные связи; X означает N или CH, когда необязательная связь отсутствует, и означает C, когда необязательная связь имеется; когда имеется необязательная связь между атомом углерода 5 и атомом углерода 6, то имеется только один заместитель A, связанный с атомом углерода 5, и имеется только один заместитель B, связанный с атомом углерода 6, и A или B отличны от H; если необязательная связь между атомом углерода 5 и атомом углерода 6 отсутствует, то имеются два заместителя A, связанные с атомом углерода 5, и два заместителя B, связанные с атомом углерода 6, причем, по меньшей мере, один из двух заместителей A или один из двух заместителей B означает H, и причем, по меньшей мере, один из двух заместителей A или один из двух заместителей B имеет значение, отличное от H, остальные радикалы такие, как описано в формуле изобретения. Также раскрыты фармацевтическая композиция, включающая такие соединения, способ ингибирования аномального роста клеток и способы лечения пролиферативных заболеваний, таких как рак. 5 н. и 47 з.п. ф-лы, 20 табл.

RU 2 2 9 3 7 3 4 C 9

RU 2 2 9 3 7 3 4 C 9



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21), (22) Application: 2003108865/04, 28.08.2001

(24) Effective date for property rights: 28.08.2001

(30) Priority:
30.08.2000 (cl.1-52) US 60/229,183

(43) Application published: 27.11.2004

(45) Date of publication: 20.02.2007

Published on CD-ROM:
MIMOSA RBI 2007/05D RBI200705D(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 C2)(48) Corrigendum issued on:
10.10.2007 Bull. 28/2007

(85) Commencement of national phase: 31.03.2003

(86) PCT application:
US 01/26792 (28.08.2001)(87) PCT publication:
WO 02/18368 (07.03.2002)Mail address:
103064, Moskva, ul. Kazakova, 16, NIIR
Kantsel'arija "Patentnye poverennye Kvashnin,
Sapel'nikov i partnery", Kvashninu V.P.

(72) Inventor(s):
N'OROG F. Dzordzh (US),
VIBULBKhan Bancha (US),
KUPER Ehlehn B. (US),
GUZI Timoti (US),
REJN Dinanat F. (US),
MAJNOR Kit P. (US),
DOLL Rounelid Dzh. (US),
GIRIJaVALLABKhan Vijur Mupil (US),
SANTANAM Bama (US),
PINTO Patrik Eh. (US),
ZhU Kh'ju J. (US),
KIRTIKAR Kartik M. (US),
AL'VAREZ Karmen S. (US),
BOLDVIN Dzhon Dzh. (US),
LI Ge (US),
KhUANG Chia-Ju (US),
DZheJMS Rehj Eh. (US),
BISHOP Robert V. (US),
VANG Dzhejms (US),
DISEJ Jagdish Eh. (US)

(73) Proprietor(s):
Shering Korporejshn (US),
Farmakopie Drag Diskaveri, Ink. (US)

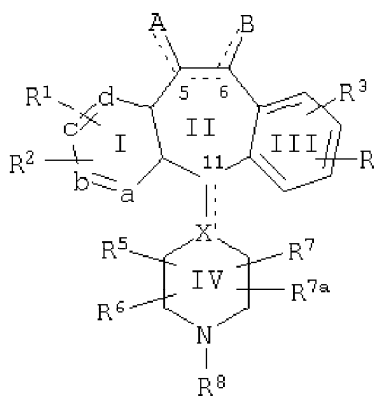
(54) TRICYCLIC ANTITUMOR COMPOUNDS, PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD FOR TREATMENT BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, medicine, oncology, biochemistry, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to novel tricyclic compounds, their pharmaceutically acceptable salts and solvates useful for inhibition of activity of farnesyl-protein-transferase. Invention describes compound of the

formula (1.0):



(1.0)

or its pharmaceutically acceptable salt or solvate wherein one among a, b, c and d means nitrogen atom (N) or $-N^+O^-$, and other a, b, c and d mean carbon atom and wherein each carbon atom comprises radical R^1 or R^2 bound to indicated carbon atom; or all a, b, c and d mean carbon atom wherein each carbon atom comprises radical R^1 or R^2 bound to indicated carbon atom; broken line (- - -) means optional binds; X means N or $-CH$

when optional bond is absent, and it means carbon atom (C) when optional bond presents; when optional bond between carbon atom 5 and carbon atom 6 presents then only a single substitute A presents bound with carbon atom 5, and only a single substitute B presents bound with carbon atom 6, and A and B differ from hydrogen atom (H); if optional bond between carbon atom 5 and carbon atom 6 is absent then two substitutes A present bound with carbon atom 5, and two substitutes B bound with carbon atom 6 wherein at least one of two substitutes A or one among two substitutes B mean H and wherein at least one of two substitutes A or one of two substitutes B has value distinct from H, and other radical are described in the invention claim. Also, invention disclosed a pharmaceutical composition comprising such compounds, a method for inhibition of anomalous growth of cells and methods for treatment of proliferative diseases as cancer.

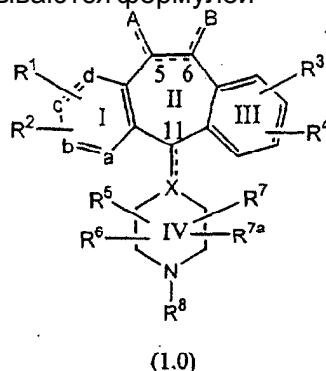
EFFECT: valuable medicinal properties of compounds and pharmaceutical composition, improved method of treatment.

52 cl, 2 tbl, 505 ex

RU 2 2 9 3 7 3 4 C 9

RU 2 2 9 3 7 3 4 C 9

Настоящее изобретение относится к соединениям, пригодным для ингибирования фарнезилпротеинтрансферазы (ФПТ). Соединения, соответствующие настоящему изобретению, описываются формулой



или являются его фармацевтически приемлемой солью или сольватом,

где один из a, b, c и d означает N или N^+O^- , а остальные a, b, c и d означают атом углерода, причем каждый атом углерода обладает группой R^1 или R^2 , присоединенной к указанному атому углерода; или

все a, b, c и d означают атом углерода, причем каждый атом углерода обладает группой R^1 или R^2 , присоединенной к указанному атому углерода;

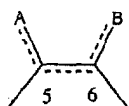
штриховая линия (---) означает необязательные связи;

X означает N или CH, когда необязательная связь (с атомом CH) отсутствует, и C, когда необязательная связь (с атомом CH) имеется;

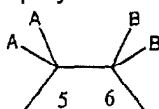
когда имеется необязательная связь между атомом углерода 5 (т. е. C-5) и атомом углерода 6 (т. е. C-6) (т. е. имеется двойная связь между атомами C-5 и C-6), то

имеется только один заместитель A, связанный с C-5, и имеется только один заместитель B, связанный с C-6, и A или B не означают H;

если необязательная связь между атомом углерода 5 и атомом углерода 6 отсутствует (т. е. имеется ординарная связь между атомами C-5 и C-6), то имеются два заместителя A, связанные с C-5, причем каждый заместитель A выбран независимо, и два заместителя B, связанные с C-6, причем каждый заместитель B выбран независимо, т. е.



в формуле 1.0 означает



где имеется ординарная связь между атомами C-5 и C-6 и каждый A и каждый B выбраны независимо, и где хотя бы один из двух заместителей A или один из двух заместителей B означает H и где хотя бы один из двух заместителей A или хотя бы один из двух заместителей B не означает H (т. е. где имеется ординарная связь между атомами C-5 и C-6 и один из четырех заместителей (A, A, B и B) означает H и один не означает H);

A и B независимо выбраны из группы, включающей:

- (1) -H;
- (2) $-R^9$;
- (3) $-R^9-C(O)R^9$;
- (4) $-R^9-CO_2-R^{9a}$;
- (5) $-(CH_2)_pR^{26}$;
- (6) $-C(O)N(R^9)$, где R^9 являются одинаковыми или разными;
- (7) $-C(O)NHR^9$;

(8) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;

(9) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{26}$;

(10) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{R}^9)-\text{O}-\text{R}^{9a}$;

(11) $-(\text{CH}_2)_p(\text{R}^9)_2$, где R^9 являются одинаковыми или разными;

(12) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

(13) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^{278}$;

(14) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, где R^9 являются одинаковыми или разными;

(15) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^9)$;

(16) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{26})_2$, где R^{26} являются одинаковыми или разными;

(17) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^9)-\text{R}^{9a}$ (например, $-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{-пиридин})-\text{CH}_2\text{-имидазол}$);

(18) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{R}^{26})_2$, где R^{26} являются одинаковыми или разными (например, $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$);

(19) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{50}$;

(20) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})_2\text{R}^{50}$;

(21) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{27a})_2$, где R^{27a} являются одинаковыми или разными;

(22) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$ или R^{51} и R^{27} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо при условии, что, если R^{51} и R^{27} образуют кольцо, то R^{51} не означает H;

(23) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$ или R^{51} и R^{27} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо при условии, что, если R^{51} и R^{27} образуют кольцо, то R^{51} не означает H;

(24) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27a}$, где R^{273} являются одинаковыми или разными;

(25) $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{51})$, где R^{51} являются одинаковыми или разными;

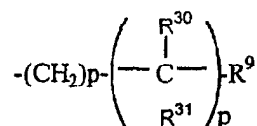
(26) $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}\text{CO}_2\text{R}^{50}$;

(27) $-(\text{CH}_2)_p\text{NC}(\text{O})\text{NHR}^{51}$;

(28) $-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{51}$;

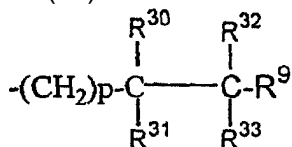
(29) $-\text{NHR}^9$;

(30)



где R^{30} и R^{31} являются одинаковыми или разными;

(31)



где R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} являются одинаковыми или разными;

(32) $-\text{алкенил}-\text{CO}_2\text{R}^{9a}$;

(33) $-\text{алкенил}-\text{C}(\text{O})\text{R}^{9a}$;

(34) $-\text{алкенил}-\text{CO}_2\text{R}^{51}$;

(35) $-\text{алкенил}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27a}$;

(36) $-(\text{CH}_2)_p\text{-алкенил}-\text{CO}_2\text{-R}^{51}$;

(37) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}=\text{NOR}^{51}$ или

(38) $-(\text{CH}_2)_p\text{-фталимид}$;

p означает 0, 1, 2, 3 или 4;

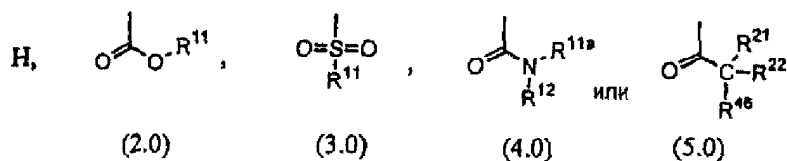
все R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, включающей H,

галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{OR}^{10}$, $-\text{COR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$, где t равно 0, 1 или 2, $-\text{N(R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OC(O)R}^{10}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CN}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}\text{C(O)OR}^{15}$, $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$, при условии, что R^{15} в $-\text{SR}^{15}\text{N(R}^{13})_2$ не означает $-\text{CH}_2$, и где все R^{13} независимо выбраны из группы, включающей H или $-\text{C(O)OR}^{15}$, бензотриазол-1-илоксил, тетразол-5-илтиоил или замещенный тетразол-5-илтиоил, алкинил, алкенил и алкил, указанная алкильная или алкенильная группа необязательно содержит в качестве заместителей галоген, $-\text{OR}^{10}$ или $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$;

R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H и любой из заместителей R^1 и R^2 ;

R^5 , R^6 , R^7 и R^{73} независимо означают H, $-\text{CF}_3$, $-\text{COR}^{10}$, алкил или арил, причем указанный алкил или арил необязательно содержит в качестве заместителей $-\text{OR}^{10}$, $-\text{SR}^{10}$, $-\text{S(O)}_t\text{R}^{15}$, $-\text{NR}^{10}\text{COOR}^{15}$, $-\text{N(R}^{10})_2$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C(O)R}^{10}$, $-\text{OCOR}^{10}$, $-\text{OCO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$, $-\text{OPO}_3\text{R}^{10}$ или R^5 объединен с R^6 и означает $=\text{O}$ или $=\text{S}$;

R^8 выбран из группы, включающей:

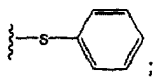


R^9 выбран из группы, включающей:

- (1) гетероарил;
- (2) замещенный гетероарил;
- (3) арилалкоксил;
- (4) замещенный арилалкоксил;
- (5) гетероциклоалкил;
- (6) замещенный гетероциклоалкил;
- (7) гетероциклоалкилалкил;
- (8) замещенный гетероциклоалкилалкил;
- (9) гетероарилалкил;
- (10) замещенный гетероарилалкил;
- (11) гетероарилалкенил;
- (12) замещенный гетероарилалкенил;
- (13) гетероарилалкинил и
- (14) замещенный гетероарилалкинил;

где указанные замещенные группы R^9 содержат один или большее количество (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из группы, включающей:

- (1) $-\text{OH}$;
- (2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$;
- (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$;
- (4) галоген (например, Br, Cl или F);
- (5) алкил (например, метил, этил, пропил, бутил или трет-бутил);
- (6) аминогруппу;
- (7) тритил;
- (8) гетероциклоалкил;
- (9) циклоалкил (например, циклопропил или циклогексил);
- (10) арилалкил;
- (11) гетероарил;
- (12) гетероарилалкил и
- (13)



где R^{14} независимо выбран из группы, включающей: H, алкил, арил, арилалкил, гетероарил и гетероарилалкил;

R^{93} выбран из группы, включающей: алкил и арилалкил;

R^{10} выбран из группы, включающей: H, алкил, арил и арилалкил;

R^{11} выбран из группы, включающей:

- (1) алкил;
- (2) замещенный алкил;
- (3) арил;
- (4) замещенный арил;
- (5) циклоалкил;
- (6) замещенный циклоалкил;
- (7) гетероарил;
- (8) замещенный гетероарил;
- (9) гетероциклоалкил; и
- (10) замещенный гетероциклоалкил;

где указанные замещенные группы R^{11} содержат один или большее количество (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из группы, включающей:

- (1) -OH;
- (2) галоген (например, Br, Cl или F);
- (3) алкил;

R^{1111} выбран из группы, включающей:

- (1) H;
- (2) OH;
- (3) алкил;
- (4) замещенный алкил;
- (5) арил;
- (6) замещенный арил;
- (7) циклоалкил;
- (8) замещенный циклоалкил;
- (9) гетероарил;
- (10) замещенный гетероарил;
- (11) гетероциклоалкил; и
- (12) замещенный гетероциклоалкил;

где указанные замещенные группы R^{113} содержат один или большее количество (например, 1, 2 или 3) заместителей, выбранных из группы, включающей:

- (1) -OH;
- (2) -CN;
- (3) -CF₃;
- (4) галоген (например, Br, Cl или F);
- (5) алкил;
- (6) циклоалкил;
- (7) гетероциклоалкил;
- (8) арилалкил;
- (9) гетероарилалкил;
- (10) алкенил и (11) гетероалкенил;

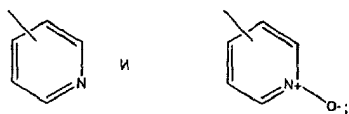
R^{12} выбран из группы, включающей: H и алкил;

R^{15} выбран из группы, включающей: алкил и арил;

R^{21} , R^{22} и R^{46} независимо выбраны из группы, включающей:

- (1) -H;
- (2) алкил (например, метил, этил, пропил, бутил или трет-бутил);

- (3) арил (например, фенил);
 (4) замещенный арил, необязательно содержащий один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей: алкил, галоген, CF_3 и OH ;
 (5) циклоалкил (например, циклогексил);
 (6) замещенный циклоалкил, необязательно содержащий один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей: алкил, галоген, CF_3 и OH ;
 (7) гетероарил формулы:



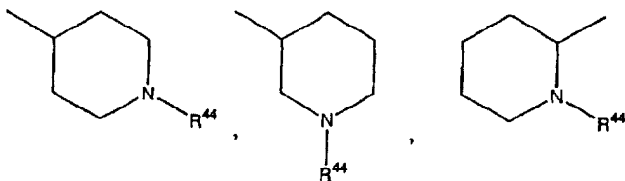
- (8) гетероциклоалкил формулы:



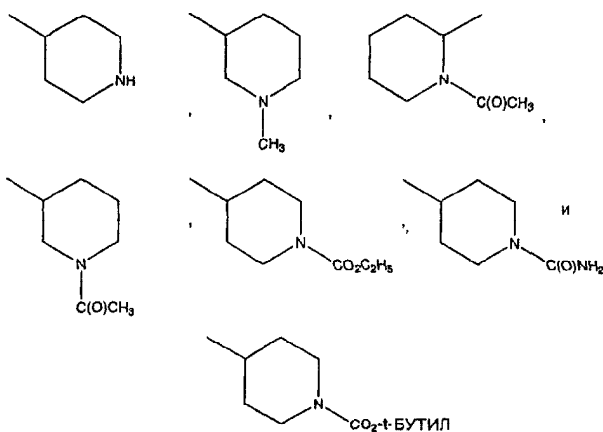
где R^{44} выбран из группы, включающей:

- (1) -H;
 (2) алкил (например, метил, этил, пропил, бутил или трет-бутил);
 (3) алкилкарбонил (например, $\text{CH}_3\text{C(O)-}$);
 (4) алкоксикарбонил (например, $-\text{C(O)O-}$ трет- C_4H_9 , $-\text{C(O)O-C}_2\text{H}_5$ и $-\text{C(O)OCH}_3$);
 (5) галогеналкил (например, трифторметил) и
 (6) $-\text{C(O)NH(R}^{51})$;

где R^{21} , R^{22} или R^{46} означают гетероциклоалкил приведенной выше формулы (т.е. кольцо V), кольцо V включает:



Примеры кольца V включают:



R^{26} выбран из группы, включающей:

- (1) -H;
 (2) алкил (например, метил, этил, пропил, бутил или трет-бутил);
 (3) алкоксил (например, метоксил, этоксил, пропоксил);
 (4) $-\text{CH}_2\text{-CN}$;
 (5) R^9 ;
 (6) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$;
 (7) $-\text{C(O)}$ алкил и

(8) $-\text{CH}_2\text{CO}_2$ алкил;

R^{27} выбран из группы, включающей:

(1) $-\text{H}$;

(2) $-\text{OH}$;

5 (3) алкил (например, метил, этил, пропил, или бутил) и

(4) алкоксил;

R^{27a} выбран из группы, включающей:

(1) алкил (например, метил, этил, пропил, или бутил) и

(2) алкоксил;

10 R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} независимо выбраны из группы, включающей:

(1) $-\text{H}$;

(2) $-\text{OH}$;

(3) $=\text{O}$;

(4) алкил;

15 (5) арил (например, фенил) и

(6) арилалкил (например, бензил);

R^{50} выбран из группы, включающей:

(1) алкил;

(2) гетероарил;

20 (3) замещенный гетероарил и

(4) аминогруппу;

где указанные заместители в указанных замещенных группах R^{50} независимо выбраны из группы, включающей: алкил (например, метил, этил, пропил или бутил), галоген (например, Br, Cl или F) и $-\text{OH}$;

25 R^{50a} выбран из группы, включающей:

(1) гетероарил;

(2) замещенный гетероарил и

(3) аминогруппу;

30 R^{51} выбран из группы, включающей: $-\text{H}$ и алкил (например, метил, этил, пропил, бутил или трет-бутил).

Соединения, соответствующие настоящему изобретению: (i) *in vitro* активно ингибируют фарнезилпротеинтрансферазу, но не геранилгеранилпротеинтрансферазу I; (ii) блокируют фенотипическое изменение, индуцируемое формой трансформирующего Ras, которая является фарнезильным акцептором, но не формой трансформирующего Ras, которой придана способность являться геранилгеранильным акцептором; (III) блокируют внутриклеточный процессинг Ras, который является фарнезильным акцептором, но не Ras, которому придана способность являться геранилгеранильным акцептором, и (iv) блокируют аномальный рост клеток в культуре, индуцированный трансформирующим Ras.

40 Соединения, соответствующие настоящему изобретению, ингибируют фарнезилпротеинтрансферазу и фарнезилирование онкогенного белка Ras. Таким образом, настоящее изобретение дополнительно относится к способу ингибирования фарнезилпротеинтрансферазы (например, фарнезилпротеинтрансферазы ras) у млекопитающих, в частности у человека, путем введения эффективного количества (например, терапевтически эффективного количества) трициклических соединений, описанных выше. Введение пациентам соединений, соответствующих настоящему изобретению, для ингибирования фарнезилпротеинтрансферазы, применимо для лечения описанных ниже видов рака.

50 Настоящее изобретение относится к способу подавления или лечения аномального роста клеток, включая трансформированные клетки, путем введения эффективного количества (например, терапевтически эффективного количества) соединения, соответствующего настоящему изобретению. Аномальный рост клеток означает рост клеток, не зависящий от нормальных механизмов регуляции (например, утрату контактного ингибирования). К нему относятся аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), экспрессирующих активированный онкоген Ras; (2) опухолевых клеток, в которых белок

Ras активирован в результате онкогенной мутации в другом гене; и (3) доброкачественных и злокачественных клеток при других пролиферативных заболеваниях, при которых происходит аберрантная активация Ras.

Настоящее изобретение также относится к способу подавления или лечения роста

опухоли путем введения эффективного количества (например, терапевтически эффективного количества) трициклических соединений, описанных в настоящем изобретении, млекопитающему (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении. В частности, настоящее изобретение относится к способу подавления или лечения роста опухолей, экспрессирующих активированный онкоген Ras, путем введения эффективного количества (например, терапевтически эффективного количества) соединений, описанных выше.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных заболеваний, в особенности разных видов рака (опухолей), включающему введение эффективного количества (например, терапевтически эффективного количества) соединения, соответствующего настоящему изобретению, млекопитающему (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении, в сочетании с эффективным количеством хотя бы одного противоракового препарата, т. е. химиотерапевтического препарата, и/или проведением облучения.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных заболеваний, в особенности разных видов рака (опухолей), включающему введение эффективного количества (например, терапевтически эффективного количества) соединения, соответствующего настоящему изобретению, млекопитающему (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении, в сочетании с эффективным количеством хотя бы одного ингибитора трансдукции сигнала.

Примеры пролиферативных заболеваний (опухолей), для которых возможно подавление роста или лечение, включают (без наложения ограничений) рак легких (например, аденокарциному легких), разные виды рака поджелудочной железы (например, карциному поджелудочной железы, такую как карцинома поджелудочной железы неэндокринной этиологии), разные виды рака ободочной кишки (например, разные виды колоректального рака, такие как, например, аденокарцинома ободочной кишки и аденома ободочной кишки), миелоидную лейкемию (например, острую миелогенную лейкемию (ОМЛ)), фолликулярный рак щитовидной железы, миелодиспластический синдром (МДС), рак мочевого пузыря, плоскоклеточный рак, меланому, рак молочной железы и рак предстательной железы.

Предполагается, что настоящее изобретение также относится к способу подавления роста или лечения пролиферативных заболеваний, доброкачественных и злокачественных, при которых белки Ras аберрантно активируются вследствие онкогенной мутации в других генах - т.е. сам ген при мутации Ras не активируется в онкогенную форму, - причем указанное подавление роста или лечение осуществляется путем введения эффективного количества (например, эффективного с терапевтической точки зрения количества) трициклических соединений, описанных в настоящем изобретении, млекопитающему (например, человеку), нуждающемуся в таком лечении. В частности, для доброкачественного пролиферативного заболевания нейрофиброматоза, или опухоли, в которых Ras активируется вследствие мутации или сверхэкспрессии онкогенов тирозинкиназы (например, neu, scr, abl, lck и fyn), подавление роста или лечение можно проводить с помощью трициклических соединений, описанных в настоящем изобретении.

Трициклические соединения, применимые в способах, соответствующих настоящему изобретению, подавляют или излечивают аномальный рост клеток. Не желая привязываться к какой-либо теории, можно предположить, что эти соединения могут действовать посредством ингибирования функции G-белка, такого как Ras p21, путем блокирования изопренилирования G-белка, что делает их пригодными для использования при лечении пролиферативных заболеваний, таких как рост опухоли и рак. Не желая привязываться к какой-либо теории, можно предположить, что эти соединения ингибируют фарнезилпротеинтрансферазу Ras и тем самым проявляют антипролиферативную

активность по отношению к клеткам с трансформированным Ras.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении следующие термины, если не указано иного, используются в приведенных ниже значениях:

- 5 BOC означает трет-бутоксикарбонил;
 CBZ означает C(O)OCH₂C₆H₅ (т. е. бензилоксикарбонил);
 CDI означает карбонил-бис(имидазол-1-ил);
 CH₂Cl₂ означает дихлорметан;
 dba означает дибензилиденацетон
 10 DBU означает 1,8-диазабикло[5.4.0]ундец-7-ен;
 DEA означает диэтаноламин;
 DEAD означает диэтилазокарбоксилат;
 DEC означает то же, что и EDCI, который означает 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид;
 15 DIPEA означает N-диизопропилэтиламин;
 DIBAL означает диизобутилалюминий;
 DIBAL-H означает диизобутилалюминийгидрид;
 DMF означает N,N-диметилформамид;
 DPPA означает дифенилфосфоридаат;
 20 Et означает этил;
 EtOAc означает этилацетат;
 EtOH означает этанол;
 Et₃N означает то же, что TEA, что означает триэтиламин;
 Et₂O означает диэтиловый эфир
 25 HOBT означает 1-гидроксibenзотриазолгидрат;
 IPA означает изопропанол;
 iPrOH означает изопропанол;
 LAlH означает алюмогидрид лития;
 LDA означает диизопропиламид лития;
 Me означает метил;
 30 MeOH означает метанол;
 MH⁺ означает молекулярный ион с добавлением водорода, обнаруживающийся в масс-спектре молекулы;
 NBS означает N-бромсукцинимид;
 35 NMM означает N-метилморфолин;
 PPh₃ означает трифенилфосфин;
 Ph означает фенил;
 Pr означает пропил;
 SEM означает 2,2-(триметилсилил)-этоксиметил;
 TBDMS означает трет-бутилдиметилсилил;
 40 t-BUTYL означает трет-бутил;
 TFA означает трифторуксусную кислоту;
 Tf означает SO₂CF₃;
 THF означает тетрагидрофуран;
 ББА означает то же, что и ББАМС, что означает масс-спектроскопию с бомбардировкой
 45 быстрыми атомами;
 ВЭЖХ означает высокоэффективную жидкостную хроматографию;
 ЖХМС означает жидкостную хроматографию - масс-спектроскопию;
 МС означает масс-спектр;
 МСВР означает масс-спектроскопию высокого разрешения;
 50 МСХИ означает масс-спектроскопию с химической ионизацией;
 МСЭР означает масс-спектроскопию с электрораспылением;
 ТСХ означает тонкослойную хроматографию.
 Обозначения в спектрах ЯМР:

s - синглет, d - дублет, t - триплет, q - квадруплет, m - мультиплет, b, br - широкий.

По крайней мере, один означает один или более (например, 1-6), более предпочтительно - от 1 до 4, а наиболее предпочтительно - 1, 2 или 3;

алкил означает линейные или разветвленные углеродные цепи и содержит от одного до двадцати атомов углерода, предпочтительно - от одного до шести атомов углерода, более предпочтительно - от одного до четырех атомов углерода, еще более предпочтительно - от одного до двух атомов углерода;

арилалкил означает алкильную группу, определенную выше, содержащую в качестве заместителя арильную группу, определенную ниже, такую что связывание с другим заместителем осуществляется через алкильный фрагмент;

алкоксил означает алкильный фрагмент, содержащий алкильную группу, определенную выше, ковалентно связанную с соседним структурным элементом через атом кислорода, например метоксил, этоксил, пропоксил, бутоксил и т.п.;

феноксил означает алкоксильный фрагмент, определенный выше, в котором ковалентно связанным фрагментом является арильная группа, определенная ниже, например, -О-фенил;

алкенил означает линейные или разветвленные углеродные цепи, содержащие не менее одной двойной углерод-углеродной связи и включающие от 2 до 12 атомов углерода, предпочтительно - от 2 до 6 атомов углерода, а наиболее предпочтительно - от 3 до 6 атомов углерода;

алкинил означает линейные или разветвленные углеродные цепи, содержащие не менее одной тройной углерод-углеродной связи и включающие от 2 до 12 атомов углерода, предпочтительно - от 2 до 6 атомов углерода, а наиболее предпочтительно - от 2 до 4 атомов углерода;

аминогруппа означает фрагмент -NH₂;

арил (включая арильный фрагмент арилалкила и гетероарилалкила) означает карбоциклическую группу, содержащую от 6 до 15 атомов углерода и включающую хотя бы одно ароматическое кольцо (например, арил представляет собой бензольное кольцо), причем все имеющиеся способные к замещению атомы углерода карбоциклической группы рассматриваются в качестве возможных положений замещения, и указанная карбоциклическая группа может необязательно содержать один или большее количество заместителей (например, от 1 до 3), выбранных из группы, включающей галоген, алкил, гидроксил, алкилоксил, феноксил, CF₃, -C(O)N(R¹⁸)₂, -SO₂R¹⁸, -SO₂(R¹⁸)₂, amino-, алкиламино-, диалкиламиногруппу, -COOR²³ и -NO₂, где R¹⁸ означает H, алкил, арил, арилалкил, гетероарил или циклоалкил и R²³ означает алкил или арил;

циклоалкил означает насыщенные карбоциклические кольца, содержащие от 3 до 20 атомов углерода, предпочтительно - от 3 до 7 атомов углерода, причем указанное циклоалкильное кольцо необязательно содержит один или большее количество (например, 1, 2 или 3) одинаковых или разных алкильных групп (например, метильных или этильных);

циклоалкилалкил означает алкильную группу, определенную выше, содержащую в качестве заместителя циклическую группу, определенную выше, такую что связывание с другим заместителем осуществляется через алкильный фрагмент;

гетероциклоалкилалкил означает алкильную группу, определенную выше, содержащую в качестве заместителя гетероциклоалкильную группу, определенную ниже, такую что связывание с другим заместителем осуществляется через алкильный фрагмент;

галоген означает фтор, хлор, бром или йод;

галогеналкил означает алкильную группу, определенную выше, содержащую в качестве заместителя галогенидную группу, определенную выше, такую что связывание с другим заместителем осуществляется через алкильный фрагмент;

гетероарилалкил означает алкильную группу, определенную выше, содержащую в качестве заместителя гетероарильную группу, определенную ниже, такую что связывание с другим заместителем осуществляется через алкильный фрагмент;

гетероарилалкенил означает алкенильную группу, определенную выше, содержащую в качестве заместителя гетероарильную группу, определенную ниже, такую что связывание с

другим заместителем осуществляется через алкильный фрагмент;

гетероалкил означает линейные или разветвленные углеродные цепи, содержащие от одного до двадцати атомов углерода, предпочтительно - от одного до шести атомов углерода, разделенные с помощью 1-3 гетероатомов, выбранных из группы,

5 включающей -O-, -S- и -N-;

гетероалкенил означает линейные или разветвленные углеродные цепи, содержащие не менее одной двойной углерод-углеродной связи и включающие от одного до двадцати атомов углерода, предпочтительно - от одного до шести атомов углерода, разделенные с помощью 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей -O-, -S- и -N-;

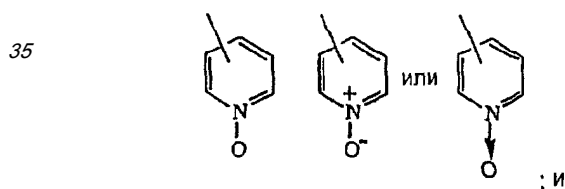
10 гетероалкинил означает линейные или разветвленные углеродные цепи, содержащие не менее одной тройной углерод-углеродной связи и включающие от одного до двадцати атомов углерода, предпочтительно - от одного до шести атомов углерода, разделенные с помощью 1-3 гетероатомов, выбранных из группы, включающей -O-, -S- и -N-;

15 арилгетероалкил означает гетероалкильную группу, определенную выше, содержащую в качестве заместителя арильную группу, определенную выше, такую что связывание с другим заместителем осуществляется через алкильный фрагмент;

алкилкарбонил означает алкильную группу, определенную выше, ковалентно связанную с карбонильным фрагментом (-CO-), например -COCH₃;

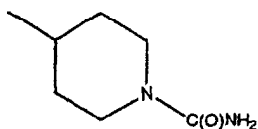
20 алкилоксикарбонил означает алкильную группу, определенную выше, ковалентно связанную с карбонильным фрагментом (-CO-) через атом кислорода, например -C(O)-OC₂H₅;

гетероарил означает циклические группы, необязательно содержащие в качестве заместителей R³ и R⁴, включающие хотя бы один гетероатом, выбранный из группы, включающей O, S или N, причем указанный гетероатом включается в карбоциклическую
25 кольцевую структуру и обладает количеством делокализованных пи-электронов, достаточным для придания ароматического характера, причем ароматические гетероциклические группы предпочтительно содержат от 2 до 14 атомов углерода и представляют собой, например, 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 2-, 4- или 5-имидазолил, 2-, 4- или 5-пиримидинил, 2-пиразинил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 5- или 6-[1,2,4-триазинил], 3-или 5-[1,2,4-тиадиазолил], 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензофуранил, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 3-, 4- или 5-пиразолил, 2-, 4- или 5-оксазолил, триазолил, 2-, 3- или 4-пиридил или 2-, 3- или 4-пиридил-М-оксид, где
30 пиридил-N-оксид можно представить в виде:

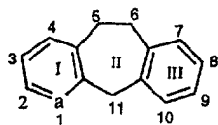


40 гетероциклоалкил означает насыщенное, разветвленное или неразветвленное карбоциклическое кольцо, содержащее от 3 до 15 атомов углерода, предпочтительно - от 4 до 6 атомов углерода, и в это карбоциклическое кольцо включено от 1 до 3 гетероатомных групп, выбранных из группы, включающей -O-, -S- и -NR²⁴ (например, -NC(O)NH₂), где R²⁴ означает алкил, арил, -C(O)(NR¹⁸)₂, где R¹⁸ такой, как
45 определено выше, и подходящие гетероциклоалкильные группы включают 2- или 3-тетрагидрофуранил, 2- или 3-тетрагидротиенил, тетрагидропиракил, 2-, 3- или 4-пиперидинил, 2- или 3-пирролидинил, 1-, 2-, 3- или 4-пиперазинил, 2- или 4-диоксанил, морфолинил и

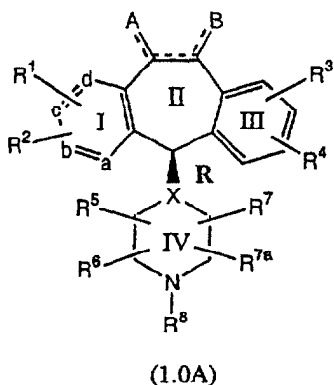
50



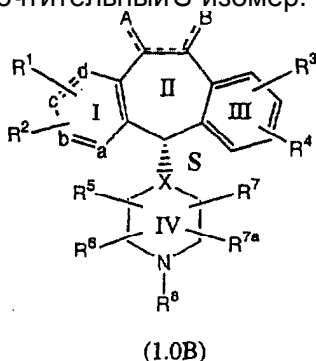
Нумерация положений трициклической кольцевой системы является следующей:



Соединения формулы 1.0 включают предпочтительный R-изомер:



X = N или CH, a = N или C,
где необязательная связь между атомами C-5 и C-6 имеется, и B означает H, или
необязательная связь между атомами C-5 и C-6 отсутствует, и все B означают H; и
предпочтительный S-изомер:

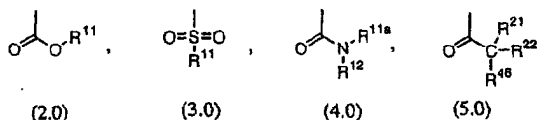


X = N или CH, a = N или C,
где необязательная связь между атомами C-5 и C-6 имеется, и A означает H, или
необязательная связь между атомами C-5 и C-6 отсутствует, и все A означают H.

Предпочтительно, чтобы R^1 , R^2 , R^3 и R^4 были независимо выбраны из группы, включающей H и галоген, более предпочтительно, чтобы они были выбраны из группы, включающей H, Br, F и Cl, а еще более предпочтительно, чтобы они были выбраны из группы, включающей H и Cl. Типичные представители соединений формулы 1.0 включают дигалоген- (например, 3,8-дигалоген-) и моногалогензамещенные соединения (например, 8-галогензамещенные), такие как, например, (3-бром-8-хлор-), (3,8-дихлор-), (3-бром-) и (3-хлор-).

Предпочтительными заместителями а являются C и N, причем наиболее предпочтительным является N.

Предпочтительно, чтобы R^8 был выбран из группы, включающей:



Более предпочтительно, чтобы R^8 означал 2.0 или 4.0, а наиболее предпочтительно, чтобы R^8 означал 4.0.

Предпочтительно, чтобы R^{11a} был выбран из группы, включающей: алкил, замещенный алкил, арил, замещенный арил, гетероарил, замещенный гетероарил, циклоалкил и замещенный циклоалкил, где указанные группы R^{11a} содержат заместители, независимо выбранные из группы, включающей: галоген (предпочтительно -F или Cl), цианогруппу, $-CF_3$ и алкил; и где указанные замещенные алкильные группы R^{11a} содержат заместители, выбранные из группы, включающей галоген (предпочтительно -F или Cl), цианогруппу и $-CF_3$. Более предпочтительно, чтобы R^{11a} был выбран из группы, включающей: алкил, арил, замещенный арил, циклоалкил или замещенный циклоалкил, где указанные замещенные арильные и замещенные циклоалкильные группы содержат заместители, независимо выбранные из группы, включающей:

галоген (предпочтительно -F или Cl), CN и $-CF_3$. Более предпочтительно, чтобы R^{11a} был выбран из группы, включающей метил, трет-бутил, фенил, цианофенил, хлор-фенил, фторфенил и циклогексил. Еще более предпочтительно, чтобы R^{11a} был выбран из группы, включающей: трет-бутил, цианофенил, хлорфенил, фторфенил и циклогексил. Еще более предпочтительно, чтобы R^{11a} был выбран из группы цианофенилов, а еще более предпочтительным является п-цианофенил.

Предпочтительно, чтобы R^{11} был выбран из группы, включающей: алкил, циклоалкил и замещенный циклоалкил, где указанная замещенная циклоалкильная группа содержит 1, 2 или 3 заместителя, независимо выбранные из группы, включающей:

галоген (предпочтительно - хлор или фтор) и алкил (предпочтительно - метил или трет-бутил). Примеры групп R^{11} включают: метил, этил, пропил, трет-бутил, циклогексил и замещенный циклогексил. Более предпочтительно, чтобы R^{11} был выбран из группы, включающей метил, трет-бутил, циклогексил, хлорциклогексил (предпочтительно - п-хлорциклогексил) и фторциклогексил (предпочтительно - п-фторциклогексил). Наиболее предпочтительно, чтобы R^{11} был выбран из группы, включающей метил, трет-бутил и циклогексил, а еще более предпочтительными являются трет-бутил и циклогексил.

Предпочтительно, чтобы R^{12} был выбран из группы, включающей H и метил. Наиболее предпочтительно, чтобы R^{12} означал H.

Предпочтительно, чтобы R^5 , R^6 , R^7 и R^{73} означали H.

Предпочтительно, чтобы R^9 был выбран из группы, включающей:

- (1) гетероарил;
- (2) замещенный гетероарил;
- (3) арилалкоксил;
- (4) замещенный арилалкоксил;
- (5) гетероциклоалкил;
- (6) замещенный гетероциклоалкил;
- (7) гетероциклоалкилалкил;
- (8) замещенный гетероциклоалкилалкил;
- (9) гетероарилалкил;
- (10) замещенный гетероарилалкил;
- (11) гетероарилалкенил и
- (12) замещенный гетероарилалкенил;

где указанные замещенные группы R^9 содержат один или большее количество (например, 1, 2 или 3) заместителей, независимо выбранных из группы, включающей:

- (1) -OH;
- (2) $-CO_2R^{14}$; где R^{14} выбран из группы, включающей: H и алкил (например, метил или этил), предпочтительно - алкил, наиболее предпочтительно - метил или этил;

(3) алкил, в качестве заместителей содержащий одну или большее количество групп -ОН (например, 1, 2 или 3, предпочтительно - 1), например, $-(CH_2)_qOH$, где q равно 1-4, а предпочтительно, если $q = 1$;

(4) галоген (например, Br, F, I или Cl);

5 (5) алкил, обычно алкил с 1-6 атомами углерода, предпочтительно - алкил с 1-4 атомами углерода (например, метил, этил, пропил или бутил (предпочтительно - изопропил или трет-бутил));

(6) аминогруппу;

(7) тритил;

10 (8) гетероциклоалкил;

(9) арилалкил (например, бензил);

(10) гетероарил (например, пиридил) и

(11) гетероарилалкил (пиперидин- CH_3).

Наиболее предпочтительно, чтобы R^9 был выбран из группы, включающей:

15 (1) гетероциклоалкил;

(2) замещенный гетероциклоалкил;

(3) гетероциклоалкилалкил;

(4) замещенный гетероциклоалкилалкил;

(5) гетероарилалкил;

20 (6) замещенный гетероарилалкил;

(7) гетероарилалкенил и

(8) замещенный гетероарилалкенил;

где указанные замещенные группы R^9 содержат заместители, независимо выбранные из группы, включающей:

25 (1) -ОН;

(2) $-CO_2R^{14}$, где R^{14} выбран из группы, включающей: H и алкил (например, метил или этил), предпочтительно - алкил и наиболее предпочтительно - метил или этил;

(3) алкил, в качестве заместителей содержащий одну или большее количество групп -ОН (например, 1, 2 или 3, предпочтительно - 1), например, $-(CH_2)_qOH$, где q равно 1-4, а предпочтительно, если $q = 1$;

30 (4) галоген (например, Br или Cl);

(5) алкил, обычно алкил с 1-6 атомами углерода, предпочтительно - алкил с 1-4 атомами углерода (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил, наиболее предпочтительно - трет-бутил);

35 (6) аминогруппу;

(7) тритил;

(8) гетероциклоалкил;

(9) арилалкил;

(10) гетероарил и

40 (11) гетероарилалкил.

Более предпочтительно, чтобы R^9 был выбран из группы, включающей:

(1) гетероциклоалкил;

(2) замещенный гетероциклоалкил;

(3) гетероциклоалкилалкил;

45 (4) замещенный гетероциклоалкилалкил;

(5) гетероарилалкил;

(6) замещенный гетероарилалкил;

(7) гетероарилалкенил и

(8) замещенный гетероарилалкенил;

50 где указанные замещенные группы R^9 содержат заместители, независимо выбранные из группы, включающей:

(1) галоген (например, Br или Cl);

(2) алкил, обычно алкил с 1-6 атомами углерода, предпочтительно - алкил с 1-4 атомами углерода (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил,

наиболее предпочтительно -трет-бутил);

(3) алкил, в качестве заместителей содержащий одну или большее количество групп -ОН (например, 1, 2 или 3, предпочтительно - 1), например, $-(CH_2)_qOH$, где q равно 1-4,

а предпочтительно, если $q = 1$;

5 (4) аминогруппу;

(5) тритил;

(6) арилалкил и

(7) гетероарил.

Еще более предпочтительно, чтобы R^9 был выбран из группы, включающей:

10 (1) гетероциклоалкилалкил;

(2) замещенный гетероциклоалкилалкил;

(3) гетероарилалкил и

(4) замещенный гетероарилалкил;

где заместители для указанных замещенных групп R^9 независимо выбраны из группы,

15 включающей:

(1) галоген (например, Br или Cl);

(2) алкил, обычно алкил с 1-6 атомами углерода, предпочтительно - алкил с 1-4 атомами углерода (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил, наиболее предпочтительно - трет-бутил);

20 (3) аминогруппу и

(4) тритил.

Еще более предпочтительно, чтобы R^9 был выбран из группы, включающей:

(1) гетероциклоалкилалкил;

(2) замещенный гетероциклоалкилалкил;

25 (3) гетероарилалкил и

(4) замещенный гетероарилалкил;

где заместители для указанных замещенных групп R^9 независимо выбраны из группы, включающей:

(1) галоген (например, Br или Cl) и

30 (2) алкил, обычно алкил с 1-6 атомами углерода, предпочтительно - алкил с 1-4 атомами углерода (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил, наиболее предпочтительно - трет-бутил),

Еще более предпочтительно, чтобы R^9 был выбран из группы, включающей:

(1) пиперидинил;

35 (2) пиперазинил;

(3) $-(CH_2)_p$ -пиперидинил;

(4) $-(CH_2)_p$ -пиперазинил;

(5) $-(CH_2)_p$ -морфолинил и

(6) $-(CH_2)_p$ -имидазолил;

40 где p равно от 0 до 1 и где циклический фрагмент каждой группы R^9 необязательно содержит один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, включающей:

(1) галоген (например, Br или Cl) и

(2) алкил, обычно алкил с 1-6 атомами углерода, предпочтительно - алкил с 1-4 атомами углерода (например, метил, этил, пропил, изопропил, бутил или трет-бутил, наиболее предпочтительно - трет-бутил).

45 Еще более предпочтительно, чтобы R^9 был выбран из группы, включающей:

(1) пиперазинил;

(2) $-(CH_2)_p$ -пиперидинил;

(3) $-(CH_2)_p$ -имидазолил; и

50 (5) $-(CH_2)_p$ -морфолинил,

где p равно от 1 до 4 и где циклический фрагмент каждой группы R^9 необязательно содержит один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, включающей метил, этил и изопропил.

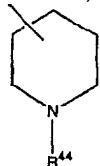
Еще более предпочтительно, чтобы R^9 был выбран из группы $-(CH_2)$ -имидазолилов, где указанное имидазолильное кольцо необязательно содержит 1, 2 или 3 заместителя, предпочтительно - 1, выбранные из группы, включающей метил и этил.

Еще более предпочтительно, чтобы R^9 был выбран из группы $-(CH_2)$ -(2-метил)-имидазолов.

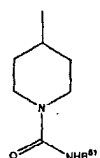
Предпочтительно, чтобы хотя бы один из заместителей R^{21} , R^{22} и R^{46} не означал H и алкил. Более предпочтительно, чтобы R^{21} и R^{22} означали H, а R^{46} не означал H и алкил. Наиболее предпочтительно, чтобы R^{21} и R^{22} означали H, а R^{46} был выбран из группы, включающей гетероарил и гетероциклоалкил.

Предпочтительно, чтобы указанные гетероарильные группы, которыми являются указанные R^{21} , R^{22} и R^{46} , представляли собой 3-пиридил, 4-пиридил, 3-пиридил-N-оксид или 4-пиридил-N-оксид; более предпочтительно - 4-пиридил или 4-пиридил-N-оксид; наиболее предпочтительно - 4-пиридил-N-оксид.

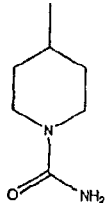
Предпочтительно, чтобы указанные гетероциклоалкильные группы, которыми являются указанные R^{21} , R^{22} и R^{46} , представляли собой пиперидиновое кольцо V:



где R^{44} означает $-C(O)NHR^{51}$, и предпочтительно, чтобы R^{51} означал $-C(O)NH_2$. Более предпочтительно, чтобы пиперидиновое кольцо V означало:



а наиболее предпочтительное кольцо V означает:



Таким образом, предпочтительно, чтобы R^{21} , R^{22} и R^{46} были независимо выбраны из группы, включающей:

- (1) H;
- (2) арил (наиболее предпочтительно - фенил);
- (3) гетероарил и
- (4) гетероциклоалкил (например, пиперидиновое кольцо V),

где хотя бы один из заместителей R^{21} , R^{22} и R^{46} не означает H, а наиболее предпочтительно, чтобы R^{21} и R^{22} означали H, а R^{46} не означал H, а более предпочтительно, чтобы R^{21} и R^{22} означали H, а R^{46} был выбран из группы, включающей гетероарил и гетероциклоалкил, а еще более предпочтительно, чтобы R^{21} и R^{22} означали H, а R^{46} означал пиперидиновое кольцо V; где предпочтительные значения гетероарила и пиперидинового кольца V являются такими, как указано выше.

Предпочтительно, чтобы A и B были независимо выбраны из группы, включающей:

- (1) -H;
- (2) - R^9 ;
- (3) - $R^9-C(O)-R^9$;
- (4) - $R^9-CO_2-R^{98}$;

(5) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$;

(6) $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$;

(7) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{26}$;

(8) $-(\text{CH}_2)_p(\text{R}^9)_2$, где R^9 являются одинаковыми или разными;

(9) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

(10) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^{27a}$;

(11) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, где R^9 являются одинаковыми или разными;

(12) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^9)$;

(13) $-(\text{CH}_2)_p\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{50}$;

(15) $-(\text{CH}_2)_p\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}^{27a})_2$, где R^{27a} являются одинаковыми или разными;

(16) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$, причем необязательно R^{51} и R^{27} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо при условии, что, если R^{51} и R^{27} образуют кольцо, то R^{51} не означает H;

(17) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$, причем необязательно R^{51} и R^{27} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо при условии, что, если R^{51} и R^{27} образуют кольцо, то R^{51} не означает H;

(18) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{27a})_2$, где R^{27a} являются одинаковыми или разными;

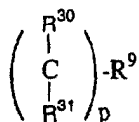
(19) $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{51})$, где R^{51} являются одинаковыми или разными;

(20) $-(\text{CH}_2)_p\text{NH}\text{CO}_2\text{R}^{50}$;

(21) $-(\text{CH}_2)_p\text{CO}_2\text{R}^{51}$;

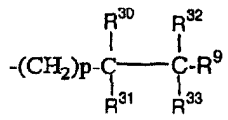
(22) $-\text{NHR}^9$;

(23)



где R^{30} и R^{31} являются одинаковыми или разными и

(24)



где R^{30} , R^{31} , R^{32} и R^{33} являются одинаковыми или разными.

Наиболее предпочтительно, чтобы A и B были независимо выбраны из группы, включающей:

(1) $-\text{H}$;

(2) $-\text{R}^9$;

(3) $-\text{R}^9-\text{C}(\text{O})-\text{R}^9$;

(4) $-\text{R}^9-\text{CO}_2-\text{R}^{9a}$;

(5) $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^9$;

(6) $-(\text{CH}_2)_p(\text{R}^9)_2$, где R^9 являются одинаковыми или разными;

(7) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{R}^9$;

(8) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^9)_2$, где R^9 являются одинаковыми или разными;

(9) $-(\text{CH}_2)_p\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{R}^9)$;

(10) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{R}^{27}$, причем необязательно R^{51} и R^{27} совместно с атомами, к

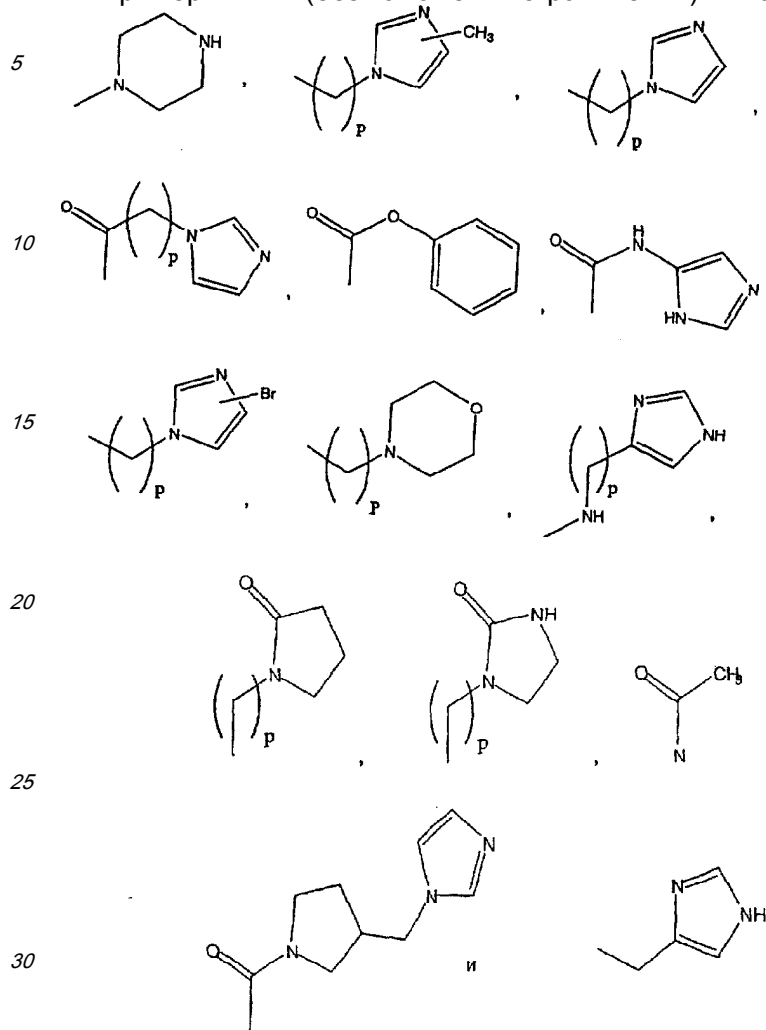
которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо при условии, что, если R^{51} и R^{27} образуют кольцо, то R^{51} не означает H;

(11) $-(\text{CH}_2)_p\text{NR}^{51}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{27}$, причем необязательно R^{51} и R^{27} совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо при

условии, что, если R^{51} и R^{27} образуют кольцо, то R^{51} не означает H;

(13) -NHR⁹

Примеры А и В (без наложения ограничений) включают:



где p равно 0, 1, 2, 3 или 4.

Если имеется необязательная связь между атомами C-5 и C-6 (т. е. имеется двойная связь между атомами C-5 и C-6), то предпочтительно, чтобы одна из групп А и В означала H, а другая означала R⁹, и предпочтительно, чтобы R⁹ был выбран из группы, включающей:

- (1) гетероарил;
- (2) замещенный гетероарил;
- (3) арилалкил;
- (4) замещенный арилалкил;
- (5) арилалкоксил;
- (6) замещенный арилалкоксил;
- (7) гетероциклоалкил;
- (8) замещенный гетероциклоалкил;
- (9) гетероциклоалкилалкил;
- (10) замещенный гетероциклоалкилалкил;
- (11) гетероарилалкил;
- (12) замещенный гетероарилалкил;
- (13) алкенил;
- (14) замещенный алкенил;
- (15) гетероарилалкенил и
- (16) замещенный гетероарилалкенил,

где заместители в указанных замещенных группах R⁹ независимо выбраны из группы,

включающей:

- (1) -ОН;
- (2) -CO₂R¹⁴;
- (3) -CH₂OR¹⁴;
- 5 (4) галоген;
- (5) алкил (например, метил, этил, пропил, бутил или трет-бутил);
- (6) аминогруппу;
- (7) тритил;
- (8) гетероциклоалкил;
- 10 (9) арилалкил;
- (10) гетероарил и
- (11) гетероарилалкил,

где R¹⁴ независимо выбран из группы, включающей: Н и алкил, предпочтительно - метил и этил.

15 Более предпочтительно, чтобы в случае, когда имеется двойная связь между атомами С-5 и С-6, группа А означала Н, а группа В означала R⁹. Наиболее предпочтительно, чтобы в случае, когда имеется двойная связь между атомами С-5 и С-6, группа А означала Н, а группа В означала R⁹, причем R⁹ был выбран из группы, включающей:

- (1) арилалкил;
- 20 (2) замещенный арилалкил;
- (3) арилалкоксил;
- (4) замещенный арилалкоксил;
- (5) гетероциклоалкил;
- (6) замещенный гетероциклоалкил;
- 25 (7) гетероциклоалкилалкил;
- (8) замещенный гетероциклоалкилалкил;
- (9) гетероарилалкил;
- (10) замещенный гетероарилалкил;
- (11) алкенил;
- 30 (12) замещенный алкенил;
- (13) гетероарилалкенил и
- (14) замещенный гетероарилалкенил,

где заместители в указанных замещенных группах R⁹ независимо выбраны из группы, включающей:

- 35 (1) -ОН;
- (2) галоген (предпочтительно Br);
- (3) алкил (например, метил, этил, пропил, бутил или трет-бутил);
- (4) аминогруппу и
- (5) тритил.

40 Еще более предпочтительно, чтобы в случае, когда имеется двойная связь между атомами С-5 и С-6, группа А означала Н, а группа В означала R⁹, причем R⁹ был выбран из группы, включающей:

- (1) гетероциклоалкилалкил;
- (2) замещенный гетероциклоалкилалкил;
- 45 (3) гетероарилалкил и
- (4) замещенный гетероарилалкил,

где заместители в указанных замещенных группах R⁹ являются одинаковыми или разными алкильными группами (например, представляют собой (С1-С4)-алкил).

Еще более предпочтительно, чтобы в случае, когда имеется двойная связь между атомами С-5 и С-6, группа А означала Н, а группа В означала R⁹, причем R⁹ был выбран из группы, включающей:

- 50 (1) гетероарил-(С1-С3)-алкил и
- (2) замещенный гетероарил-(С1-С3)-алкил,

где заместители в указанных замещенных группах R^9 являются такими, как указано выше.

Еще более предпочтительно, чтобы в случае, когда имеется двойная связь между атомами С-5 и С-6, группа А означала Н, а группа В означала R^9 , причем R^9 был выбран из

5 группы, включающей:

- (1) гетероарил-(С1-С3)-алкил, причем предпочтительным является гетероарил- CH_3 -, и
- (2) (замещенный гетероарил)-(С1-С3)-алкил, причем предпочтительным является (замещенный гетероарил)- CH_2 -,

где в указанных замещенных группах R^9 имеется один или большее количество

10 (например, 1, 2 или 3) заместителей, причем предпочтительно, чтобы имелся один заместитель, которые представляют собой одинаковые или разные алкильные группы (например, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, а предпочтительной является $-CH_3$).

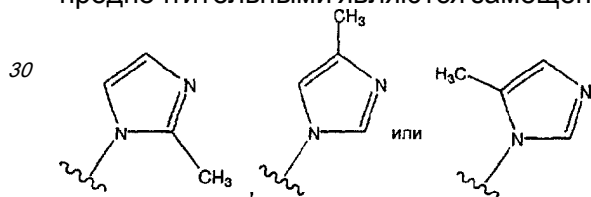
Еще более предпочтительно, чтобы в случае, когда имеется двойная связь между атомами С-5 и С-6, группа А означала Н, а группа В означала R^9 , причем R^9 был выбран из

15 группы, включающей:

- (1) $-CH_2$ -имидазолил;
- (2) (замещенный имидазолил)- CH_2 -;
- (3) $-(CH_2)_2$ -имидазолил;
- (4) (замещенный имидазолил)- $(CH_2)_2$ -;
- 20 (5) $-(CH_2)_3$ -имидазолил;
- (6) (замещенный имидазолил)- $(CH_2)_3$ -;
- (7) $-CH_2$ -пиперазинил;
- (8) $-CH_2$ -морфолинил;

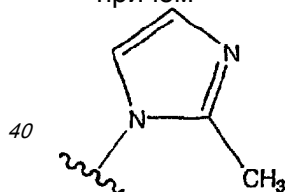
где в указанных замещенных группах R^9 имеется один или большее количество

25 (например, 1, 2 или 3) заместителей, причем предпочтительно, чтобы имелся один заместитель, которые представляют собой одинаковые или разные алкильные группы (например, $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$), а предпочтительной является $-CH_3$, и где предпочтительными являются замещенные имидазолильные группы вида:



35

причем



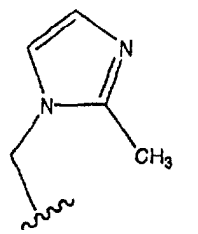
является наиболее предпочтительной.

Еще более предпочтительно, чтобы в случае, когда имеется двойная связь между атомами С-5 и С-6, группа А означает Н, а группа В означает R^9 , где R^9 означает

45 (замещенный имидазолил)- CH_2 -, и

50

5



10

является предпочтительным.

Если В означает Н и А означает R^9 и имеется двойная связь между атомами С-5 и С-6, то для А группы R^9 являются такими, как указанные выше группы для В.

15

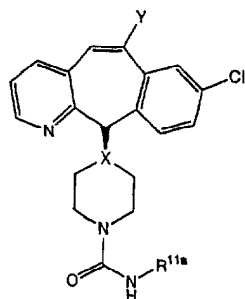
Если необязательная связь между атомами С-5 и С-6 отсутствует (т.е. если имеется ординарная связь между атомами С-5 и С-6), то все А и все В выбираются независимо, и определения для А и В являются такими, которые указаны выше для случая, когда имеется необязательная связь, при условии, что, если имеется ординарная связь между атомами С-5 и С-6, то один из двух заместителей А или один из двух заместителей В означает Н (т.е. если имеется ординарная связь между атомами С-5 и С-6, то один из четырех заместителей (А, А, В и В) должен означать Н).

20

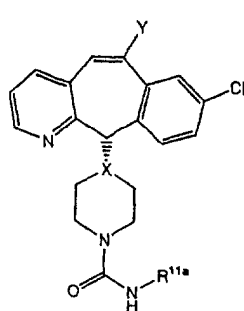
Предпочтительно, чтобы между атомами С-5 и С-6 имелась двойная связь.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладающие R-и S-конфигурацией по атому С-11, включают:

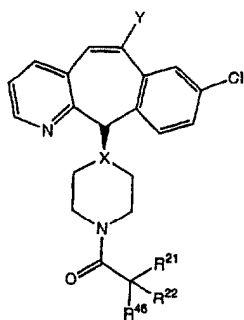
25



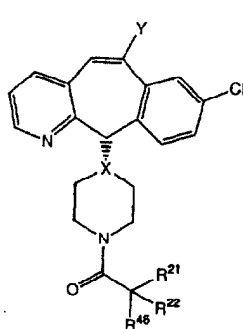
30



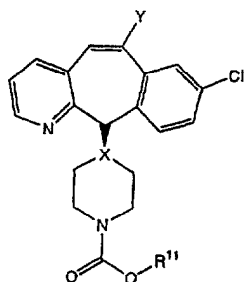
35



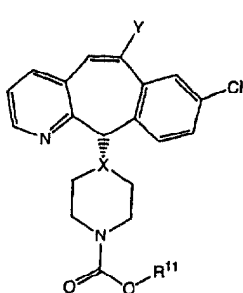
40

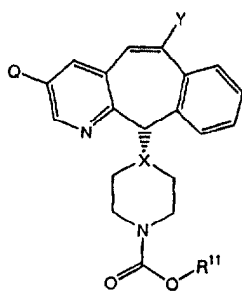
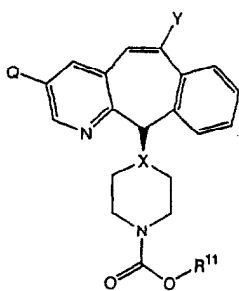
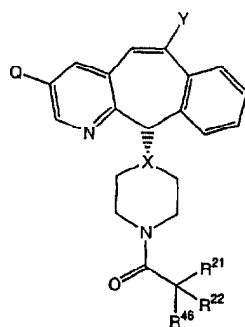
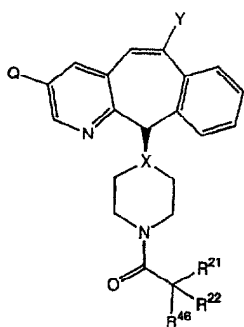
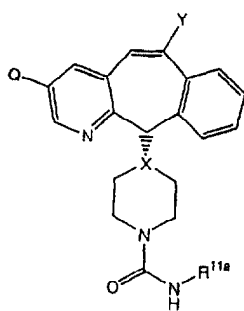
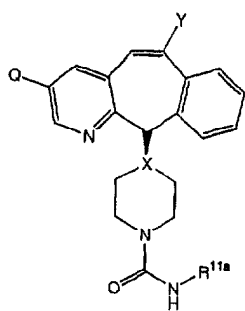


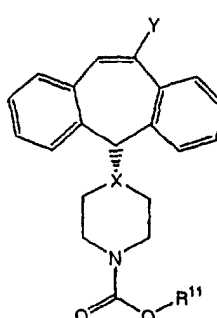
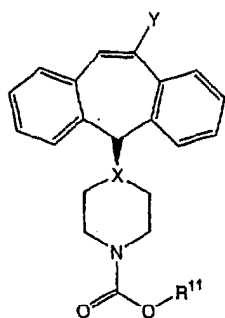
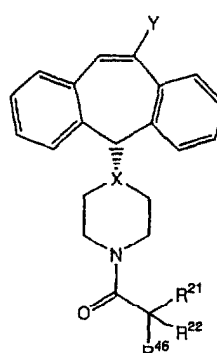
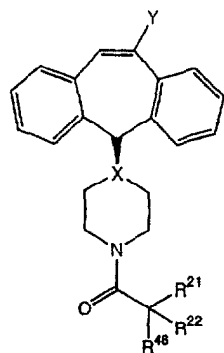
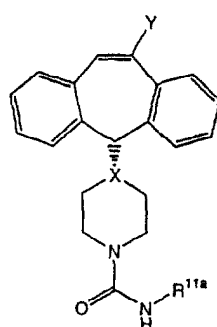
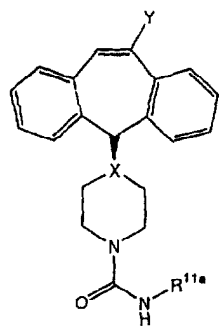
45



50





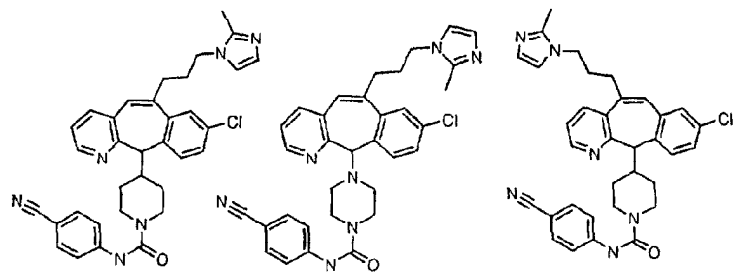


где X = N или C;

Q = Br или Cl;

Y = алкил, арилалкил или гетероарилалкил.

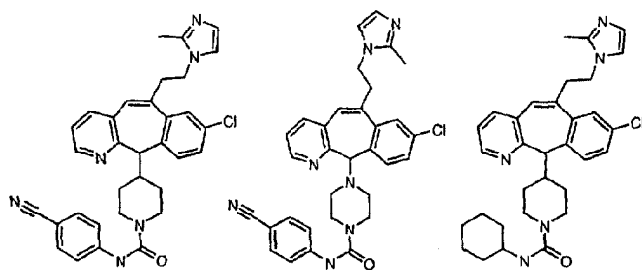
Предпочтительные соединения, соответствующие настоящему изобретению, перечислены ниже:



(139)

(628)

(699)



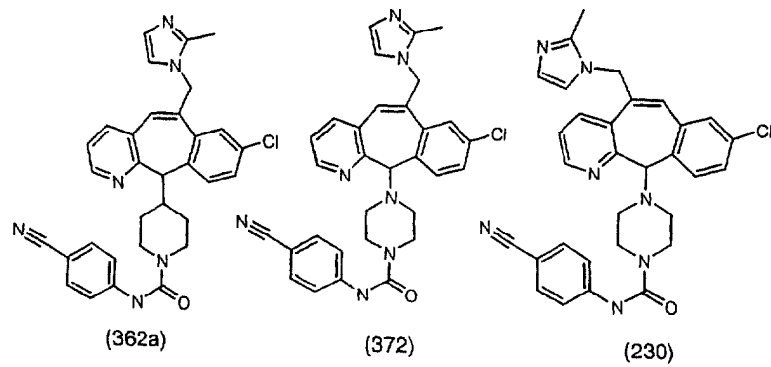
(326)

(644)

(332)

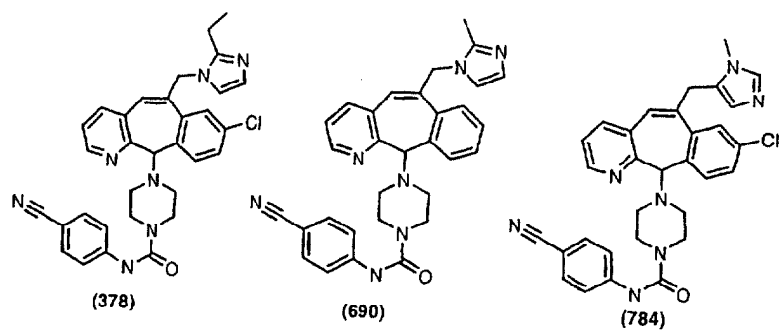
5

10



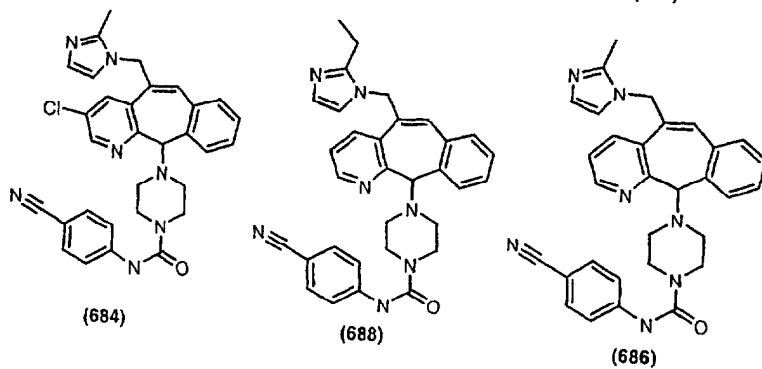
15

20



25

30



35

40

45

50

5

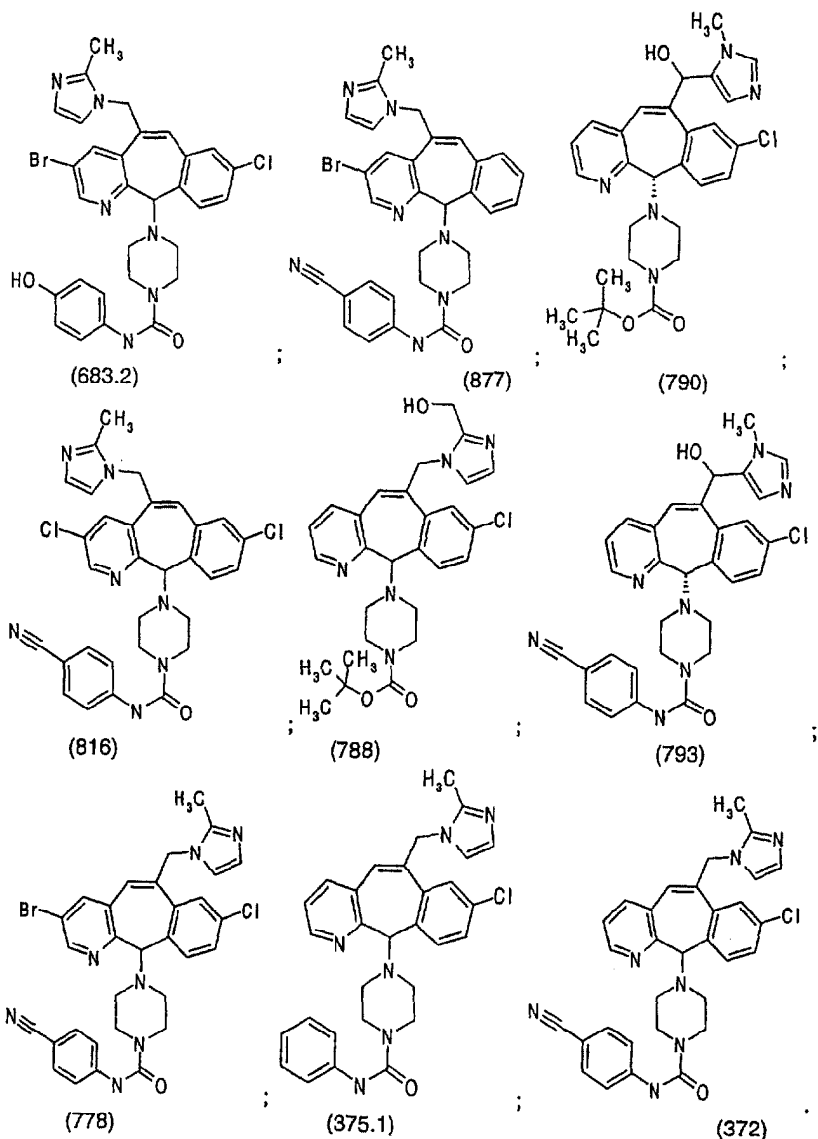
10

15

20

25

30



35

Более предпочтительные соединения, соответствующие настоящему изобретению, перечислены ниже:

40

45

50

5

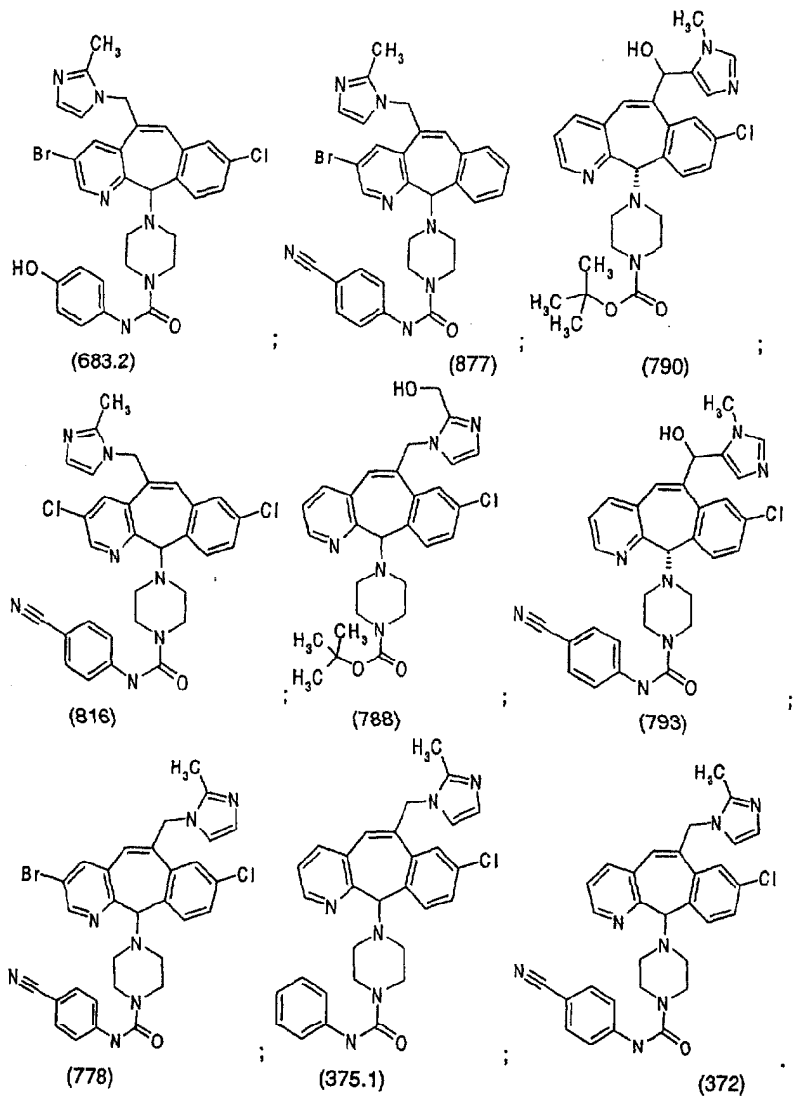
10

15

20

25

30



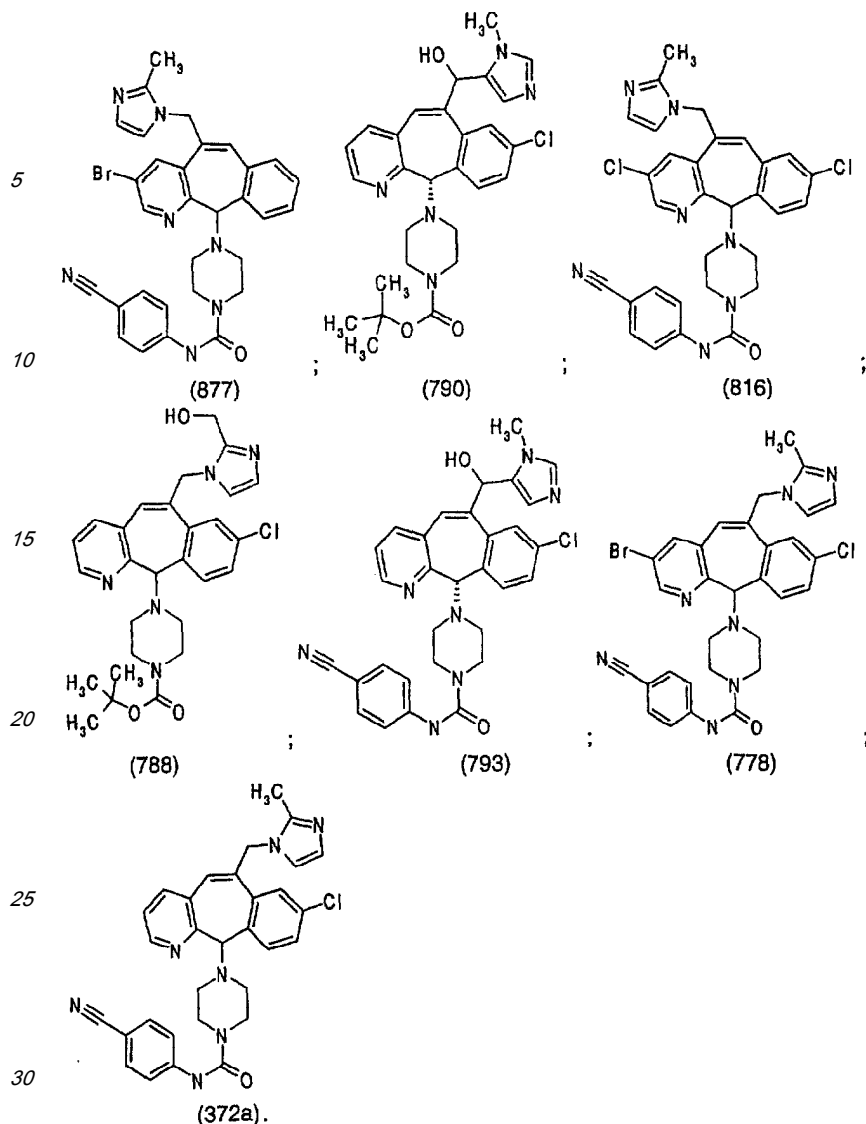
Наиболее предпочтительные соединения, соответствующие настоящему изобретению, перечислены ниже:

35

40

45

50



Отрезки, проведенные внутри циклических систем, показывают, что указанная связь может быть образована с любыми способными к замещению атомами углерода цикла.

Некоторые соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут находиться в различных изомерных (например, энантиомерных, диастереоизомерных, атропоизомерных) формах. Предполагается, что настоящее изобретение охватывает все такие изомеры, как чистые, так и смеси, включая рацемические смеси. Также охватываются енольные формы.

Некоторые трициклические соединения по своей природе являются кислотными, например соединения, в которых содержатся карбоксильная или фенольная гидроксильная группа. Эти соединения могут образовывать приемлемые с фармацевтической точки зрения соли. Примеры таких солей могут включать соли натрия, калия, кальция, алюминия, золота и серебра. Также предполагается, что настоящее изобретение охватывает соли, образованные с фармацевтически приемлемыми аминами, такими как аммиак, алкиламины, гидроксиполкиламины, М-метилглукзамин и т. п.

Некоторые основные трициклические соединения также образуют фармацевтически приемлемые соли, например молекулярные соли с кислотами. Например, атомы азота пиридинового типа могут образовывать соли с сильными кислотами, а соединения, в которых имеются основные заместители, такие как аминогруппы, также образуют соли и с более слабыми кислотами. Примерами кислот, подходящих для образования солей, являются хлористоводородная, серная, фосфорная, уксусная, лимонная, щавелевая, малоновая, салициловая, яблочная, фумаровая, янтарная, аскорбиновая, малеиновая, метансульфоновая и другие неорганические и карбоновые кислоты, хорошо известные

специалистам в данной области техники. Соли получают путем взаимодействия соединения в виде свободного основания с достаточным количеством необходимой кислоты с образованием соли, происходящим обычным образом. Свободные основания можно выделить путем обработки соли подходящим разбавленным водным раствором основания, таким как разбавленный водный раствор NaOH, карбоната калия, аммиака и бикарбоната натрия. Свободные основания отличаются от соответствующих солей по некоторым физическим характеристикам, таким как растворимость в полярных растворителях, однако для задач настоящего изобретения по остальным характеристикам соли кислот и оснований эквивалентны соответствующим свободным основаниям.

В рамках объема настоящего изобретения все такие соли кислот и оснований считаются фармацевтически приемлемыми солями, и для задач настоящего изобретения все такие соли кислот и оснований считаются эквивалентными свободным основаниям соответствующих соединений.

Соединения формулы 1.0 могут находиться в несольватированных, а также в сольватированных формах, включая гидратированные формы, например полугидраты. Обычно сольватированные формы, образованные с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п., для задач настоящего изобретения эквивалентны несольватированным формам.

Способы лечения пролиферативных заболеваний (рака), соответствующие настоящему изобретению, включают способ лечения (ингибирования) аномального роста клеток, включая трансформированные клетки, пациента, нуждающегося в таком лечении (например, млекопитающего, такого как человека), осуществляющийся путем введения, совместного или последовательного, эффективного количества соединения, соответствующего настоящему изобретению, и эффективного количества химиотерапевтического препарата и/или проведения облучения. Аномальный рост клеток означает рост клеток, не зависящий от нормальных механизмов регуляции (например, утрату контактного ингибирования), включая аномальный рост: (1) опухолевых клеток (опухолей), экспрессирующих активированный онкоген Ras; (2) опухолевых клеток, в которых белок Ras активирован в результате онкогенной мутации в другом гене; и (3) доброкачественных и злокачественных клеток при других пролиферативных заболеваниях.

В предпочтительных вариантах осуществления изобретения способы, соответствующие настоящему изобретению, включают способы лечения или подавления роста опухоли для пациента, нуждающегося в таком лечении (например, млекопитающего, такого как человека), осуществляющиеся путем введения, совместного или последовательного, (1) эффективного количества соединения, соответствующего настоящему изобретению, и (2) эффективного количества по крайней мере одного противоопухолевого препарата, препарата, воздействующего на микротрубочки, и/или проведения лучевой терапии. Примеры опухолей, которые можно подвергнуть лечению, включают (без наложения ограничений) разные виды эпителиального рака, например рак предстательной железы, рак легких (например, аденокарциному легких), разные виды рака поджелудочной железы (например, карциному поджелудочной железы, такую как карцинома поджелудочной железы неэндокринной этиологии), разные виды рака молочной железы, разные виды рака ободочной кишки (например, разные виды колоректального рака, такие как, например, аденокарцинома ободочной кишки и аденома ободочной кишки), рак яичника и рак мочевого пузыря. Другие виды рака, которые можно подвергнуть лечению, включают меланому, разные виды миелоидной лейкемии (например, острую миелогенную лейкемию), саркомы, фолликулярный рак щитовидной железы и миелодиспластический синдром. В частности, пролиферативное заболевание (опухоль), которое можно подвергнуть лечению, выбирается из группы, включающей рак легких, рак поджелудочной железы, рак предстательной железы и миелоидную лейкемию. Для способов, соответствующих настоящему изобретению, предпочтительно, чтобы заболевание (опухоль), которое можно подвергнуть лечению, было выбрано из группы, включающей рак легких и миелоидную лейкемию.

Способы лечения пролиферативных заболеваний, соответствующие настоящему

изобретению, включают способ лечения (ингибирования) пролиферативных заболеваний, доброкачественных и злокачественных, при которых белки Ras аберрантно активируются вследствие онкогенной мутации в других генах - т.е. сам ген при мутации не активируется в онкогенную форму. Этот способ включает введение, совместное или
 5 последовательное, эффективного количества соединения, соответствующего настоящему изобретению, и эффективного количества противоопухолевого препарата и/или проведения лучевой терапии пациенту, нуждающемуся в таком лечении (например, млекопитающему, такому как человек). Примеры пролиферативных заболеваний, которые можно подвергнуть лечению, включают: доброкачественное пролиферативное заболевание нейрофиброматоз,
 10 или опухоли, при которых Ras активируется вследствие мутации или сверхэкспрессии онкогенов тирозинкиназы (например, neu, scr, abl, lck, lyn, fyn).

Для лучевой терапии предпочтительно использовать γ -излучение.

Способы лечения пролиферативных заболеваний, соответствующие настоящему изобретению, включают способ лечения (ингибирования) аномального роста клеток,
 15 включая трансформированные клетки, пациента, нуждающегося в таком лечении (например, млекопитающего, такого как человека), осуществляющийся путем введения, совместного или последовательного, эффективного количества соединения, соответствующего настоящему изобретению, и эффективного количества по крайней мере одного ингибитора трансдукции сигнала.

Типичные ингибиторы трансдукции сигнала включают (без наложения ограничений):

(i) Ингибиторы Bcr/abl-киназы, такие как, например, STI 571 (Gleevec);
 (ii) Ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGF), такие как, например, ингибиторы киназы (Iressa, OSI-774) и антитела (Imclone: C225 [Goldstein et al. (1955), Clin. Cancer Res. 1: 1311 -1318] и Abgenix: ABX-EGF), и

(iii) Ингибиторы рецептора Her-2/neu, такие как, например, Herceptin® (трастузумаб).

При использовании в настоящем изобретении перечисленные ниже термины обладают приведенными ниже значениями (если не указано иного):

противоопухолевый препарат - химиотерапевтический препарат, действующий на раковую опухоль;

совместно - (1) одновременно по времени или (2) в разное время в течение обычного
 30 курса лечения; и

последовательно - (1) введение одного компонента, применяющегося в способе ((a) соединения, соответствующего настоящему изобретению, или (b) химиотерапевтического препарата, ингибитора трансдукции сигнала и/или проведения лучевой терапии) с
 35 последующим введением другого компонента или компонентов; после введения одного компонента следующий компонент можно ввести в основном сразу же после первого компонента или же следующий компонент можно ввести через достаточный для оказания воздействия период времени после введения первого компонента; достаточный для оказания воздействия период времени означает период времени, предоставленный для оказания максимального полезного воздействия, обусловленного введением первого
 40 компонента.

Термин "совместно с" при использовании в настоящем изобретении по отношению к комбинированной терапии означает, что препараты или компоненты вводятся совместно или последовательно в соответствии с приведенными выше определениями.

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Классы соединений, которые можно использовать в качестве химиотерапевтических препаратов (противоопухолевых препаратов/препаратов, воздействующих на микротрубочки), включают (без наложения ограничений): алкилирующие реагенты, антиметаболиты, природные вещества и их производные, гормоны и стероиды (включая синтетические аналоги) и синтетические вещества. Ниже приведены примеры соединений
 50 этих классов.

Алкилирующие реагенты (включая азотистый иприт и его производные, производные этиленимина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены): урацилизотиоцианат, хлорметин, циклофосфамид (цитоксан®), ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил,

пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентиофосфорамин, бусульфамид, кармустилин, ломустилин, стрептозоцин, дакарбазин и темозоломид.

Антиметаболиты (включая антагонисты фолиевой кислоты, аналоги пириимидина, аналоги пурина и ингибиторы аденозиндезамидазы): метотрексат, 5-фторурацил, флуксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, флударабинфосфат, пентостатин и гемцитабин.

Природные вещества и их производные (включая алкалоиды барвинка, противоопухолевые антибиотики, ферменты, лимфокины и эпиподофиллотоксины): винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, паклитаксел (паклитаксел продается под названием таксол® и более подробно описан ниже в подразделе под названием "Препараты, воздействующие на микротрубочки"), производные паклитаксела (например, таксотер), митрамицин, деоксикоформин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны (в особенности альфа-интерферон), этопозид и тенипозид.

Гормоны и стероиды (включая синтетические аналоги): 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстильбэстрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолонпропионат, тестолактон, мегестролацетат, тамоксифен, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизен, гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустилин, медроксипрогестеронацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, золадекс.

Синтетические вещества (включая неорганические комплексные соединения, такие как координационные комплексные соединения платины): цисплатин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол и гексаметилмеламин.

Особенно предпочтительными являются противоопухолевые препараты, выбранные из группы, включающей циклофосфамид, 5-фторурацил, темозоломид, винкристин, цисплатин, карбоплатин и гемцитабин. Наиболее предпочтительно, если противоопухолевые препараты выбраны из группы, включающей гемцитабин, цисплатин и карбоплатин.

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических препаратов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в обычной литературе. Например, введение многих химиотерапевтических препаратов описано в книге "Physicians' Desk Reference" (PDR) ("Настольный справочник врача", например, в издании 1996 г. (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), раскрытие которой включено в настоящее изобретение путем ссылки.

ПРЕПАРАТЫ, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА МИКРОТРУБОЧКИ

Как показано выше, настоящее изобретение также относится к способам лечения пораженных клеток посредством взаимодействия этих клеток с соединением, ингибирующим ФПТ, соответствующим настоящему изобретению, и препаратом, воздействующим на микротрубочки (например, паклитакселем, производным паклитаксела или соединением типа паклитаксела). При использовании в настоящем изобретении препарат, воздействующий на микротрубочки, означает соединение, которое препятствует клеточному митозу, т.е. оказывает антимитотическое воздействие посредством влияния на образование и/или действие микротрубочек. Такими препаратами могут быть, например, препараты, стабилизирующие микротрубочки, или препараты, которые препятствуют образованию микротрубочек.

Препараты, воздействующие на микротрубочки, пригодные для использования в настоящем изобретении, хорошо известны специалистам в данной области техники, и включают (без наложения ограничений) аллоколхицин (NSC 406042), галихондрин В (NSC 609395), колхицин (NSC 757), производные колхицина (например, NSC 33410), доластатин 10 (NSC 376128), майтансин (NSC 153858), ризоксин (NSC 332598), паклитаксел (таксол®, NSC 125973), производные паклитаксела (например, таксотер, NSC 608832), тиоколхицин (NSC 361792), тритилцистеин (NSC 83265), винбластинсульфат (NSC 49842), винкристинсульфат (NSC 67574), эпотилон А, эпотилон и дискодермолид (см. Service,

(1996) Science, 274: 2009), эстрамустин, нокодазол, MAP4 и т. п. Примеры таких препаратов также описаны в научной и патентной литературе, см., например, Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110: 3055-3064; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94: 10560-10564; Muhlradt (1997) Cancer Res. 57: 3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387: 268-272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8: 973-985; Panda (1997); J. Biol. Chem. 271: 29807-29812.

Особенно предпочтительными препаратами являются соединения, обладающие активностью, сходной с активностью паклитаксела. К ним относятся (без наложения ограничений) паклитаксел и производные паклитаксела (соединения, сходные с паклитакселом) и аналоги. Паклитаксел и его производные (например, таксол и таксотер) имеются в продаже. Кроме того, способы получения паклитаксела и производных паклитаксела хорошо известны специалистам в данной области техники (см., например, патенты США: US 5569729, 5565478, 5530020, 5527924, 5508447, 5489589, 5488116, 5484809, 5478854, 5478736, 5475120, 5468769, 5461169, 5440057, 5422364, 5411984, 5405972 и 5296506).

Точнее, термин "паклитаксел" при использовании в настоящем изобретении относится к лекарственному препарату, продаваемому под названием таксол® (NSC №:125973). Таксол® ингибирует репликацию эукариотных клеток посредством усиления полимеризации тубулиновых фрагментов в стабилизированные пучки микротрубочек, которые неспособны перестроиться в структуры, необходимые для митоза. Из множества имеющихся хемотерапевтических лекарственных препаратов паклитаксел вызвал интерес вследствие обнаруженной при клинических испытаниях эффективности по отношению к стойким к воздействию лекарственных препаратов опухолям, включая опухоли яичника и молочной железы (Hawkins (1992) Oncology, 6: 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Cane. Inst. 82: 1247-1259).

Эффективность дополнительных препаратов, воздействующих на микротрубочки, можно оценить с помощью многих способов анализа, известных в данной области техники, например, с помощью полуавтоматических анализов, посредством которых определяется способность аналогов паклитаксела полимеризовать тубулин, совместно с клеточным анализом, предназначенным для определения способности этих соединений блокировать клетки при митозе (см. Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41: 37-47).

Обычно активность исследуемого соединения определяется путем воздействия на клетки этого соединения и определения того, нарушается ли клеточный цикл, в частности, путем ингибирования акта митоза. Такое ингибирование может опосредоваться нарушением митотического аппарата, например нарушением нормального образования веретена. Клетки, митоз которых нарушен, могут характеризоваться измененной морфологией (например, сжатием микротрубочек, увеличением количества хромосом и т.п.).

В предпочтительном варианте осуществления соединения, предположительно обладающие способностью полимеризовать тубулин, исследуются *in vitro*. В предпочтительном варианте осуществления на культивированных клетках WR21 (полученных от мышей линии 69-2 *war-gas*) исследуется способность соединений ингибировать пролиферацию и/или изменять морфологии клеток, в особенности, вызывать сжатие микротрубочек. После этого соединения, для которых получены положительные результаты, можно исследовать *in vivo* с использованием голых мышей, у которых имеются клетки опухоли WR21. Подробную схему этого способа исследования описал Porter (1995) Lab. Anim. Sci. (45(2): 145-150).

Другие способы исследования представляющей интерес активности соединений хорошо известны специалистам в данной области техники. Обычно такие исследования включают исследование ингибирования сборки и/или разборки микротрубочек. Исследование сборки микротрубочек описали, например, Gaskin et al. J. Molec. Biol., 89: 737-758. В патенте США US 5569720 также описаны проводимый *in vitro* и *in vivo* поиск соединений, обладающих активностью, сходной с активностью паклитаксела.

Способы безопасного и эффективного введения указанных выше препаратов,

воздействующих на микротрубочки, хорошо известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в обычной литературе. В частности, введение многих химиотерапевтических препаратов описано в книге "Physicians' Desk Reference" (PDR), например, в издании 1996 г. (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), раскрытие которой включено в настоящее изобретение путем ссылки.

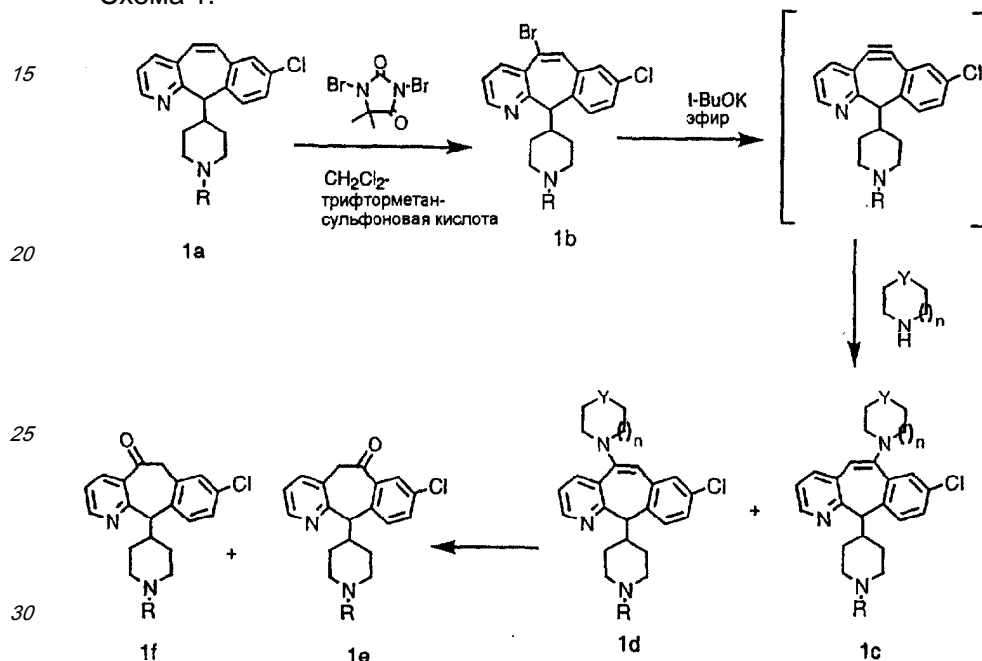
Общие схемы синтеза

Для получения соединений, соответствующих настоящему изобретению, можно использовать следующие способы.

Трициклические пиридинсодержащие соединения

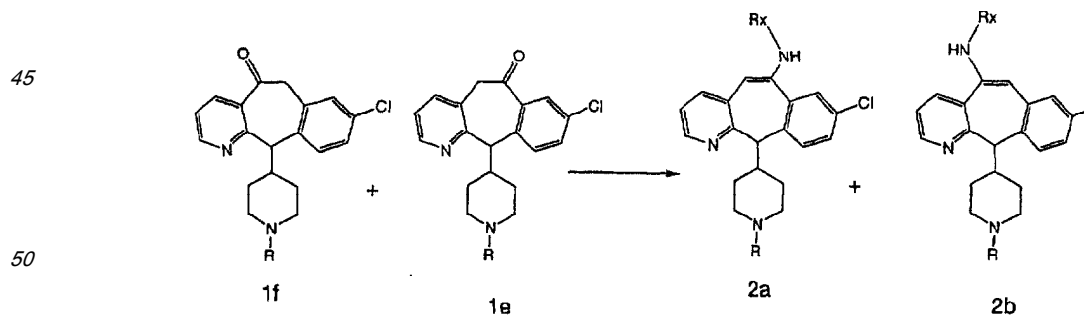
Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что соединения, соответствующие настоящему изобретению и описываемые формулой 1, где одна из групп а, b, с и d означает N или N⁺O⁻, можно получить по следующим схемам:

Схема 1:



Синтез 5-бромированного трициклического соединения 1b начинают с мостикового олефина 1а (J. Med. Chem. (1998), 41, 1561-1567), который обрабатывают дибромдиметилгидантоином в среде, содержащей трифторметансульфоновую кислоту. Последующая обработка винилбромида трет-бутоксидом калия в присутствии соответствующего вторичного амина дает 5-и 6-замещенные енаминовые аддукты. Если Y означает NH (случай пиперазина), то ацилирование, сульфонирование и образование амида можно выполнить с помощью стандартных методик. Обработка этих аминных аддуктов водным раствором HCl, проводимая при соответствующих температурах, приводит к образованию 5-и 6-азакетонов, 1f и 1e соответственно.

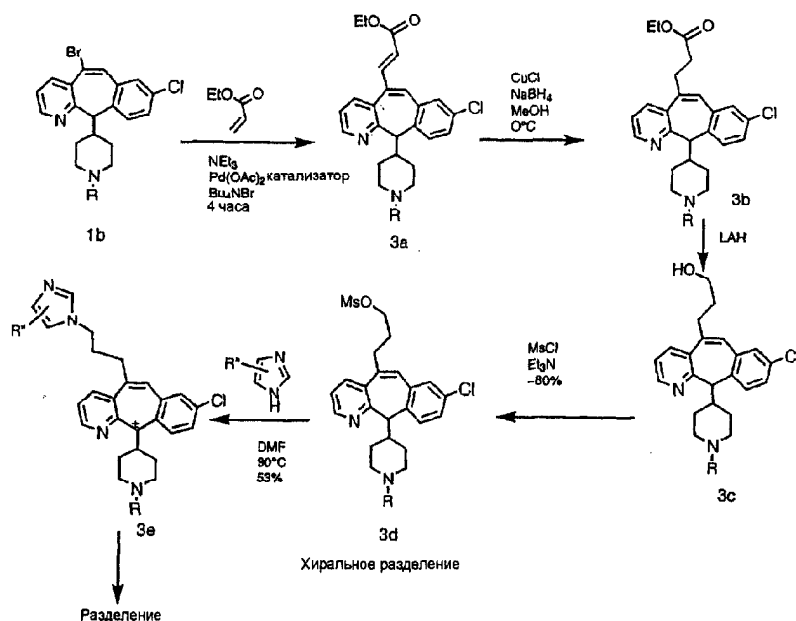
Схема 2:



В случаях, когда требуются вторичные амины, синтез проводят, исходя из азакетонов

1f и 1e, как показано на схеме 2. Соответствующий кетон и амин кипятят с обратным холодильником в толуоле в присутствии п-толуолсульфоновой кислоты в аппарате Дина-Штарка.

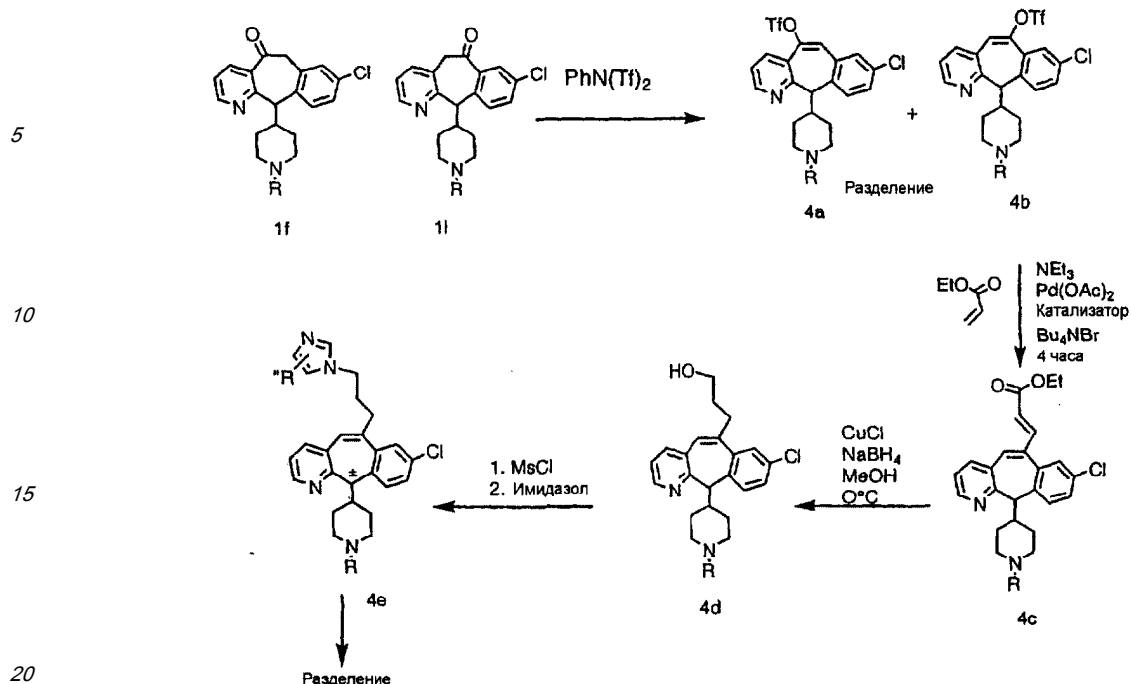
Схема 3:



Синтез аналогов, содержащих разделительную группу из 3 атомов углерода, можно провести в соответствии со схемой 3. Таким образом, вводя трициклический винилбромид 1b в реакцию типа Хека с использованием этилакрилата и Pd^0 в качестве катализатора, получают α - β -ненасыщенный сложный эфир 3a. Восстановление сопряженных двойных связей проводят с помощью восстановительного реагента, хлорида двухвалентной меди - борогидрида натрия. Затем сложный эфир с помощью алюмогидрида лития восстанавливают в спирт. Обработка спирта метансульфонилхлоридом в подходящем апротонном растворителе с последующим вытеснением подходящей солью натрия дает искомые имидазолы. В большинстве случаев на этой стадии проводят разделение

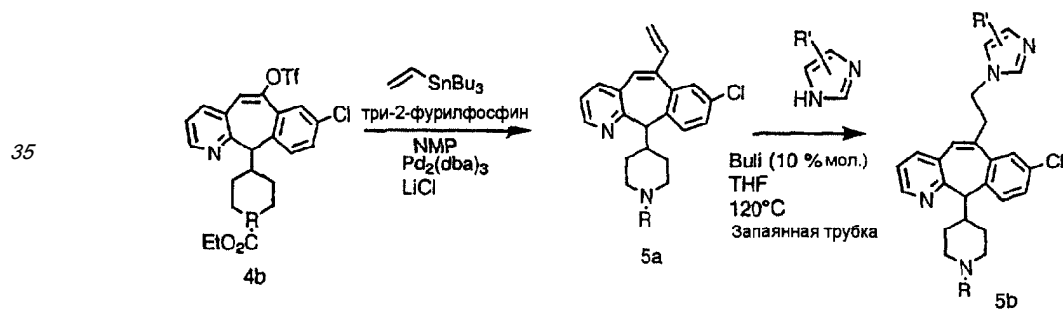
изомеров. Если группа R в 3e представляет собой ВОС, то ее удаление с помощью смеси HCl -диоксан дает гидрохлориды аминов. С помощью стандартных химических реакций эти амины превращают в мочевины, карбаматы, сульфонамиды и амиды.

Схема 4: ПОЛУЧЕНИЕ 6-ЗАМЕЩЕННЫХ УГЛЕРОДНЫХ АНАЛОГОВ



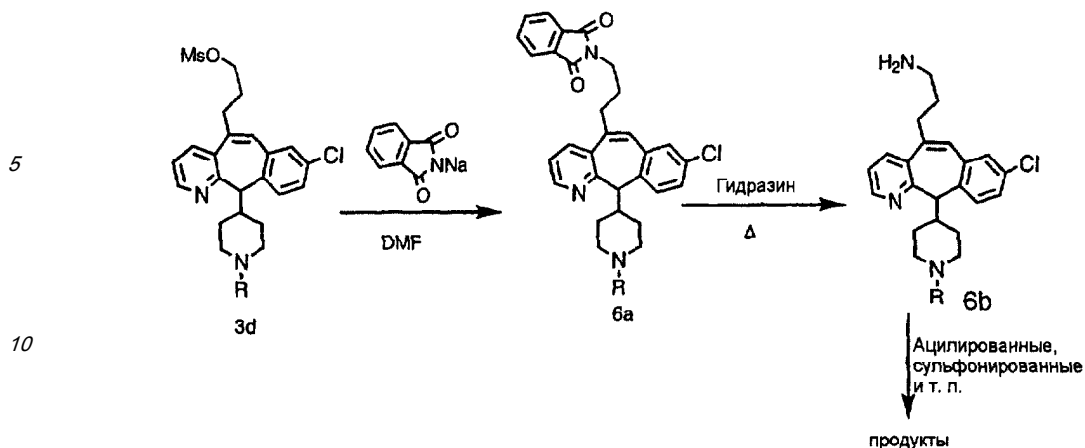
Получение 6-замещенных имидазолов с разделительными группами, содержащими 3 атома углерода, проводят так, как это показано на схеме 4. Смесь кетонов 1f и 1i обрабатывают N-фенилтрифторметансульфонимидом и получают разделяемую смесь 5-и 6-трифторметансульфонатзамещенных трициклических соединений. 6-Трифторметансульфонатзамещенный аддукт превращают в искомый аналог с разделительной группой, содержащей 3 атома углерода, с помощью последовательности реакций, аналогичной описанной на схеме 3 для 5-бромзамещенных трициклических соединений.

Схема 5: СИНТЕЗ АНАЛОГОВ, СОДЕРЖАЩИХ РАЗДЕЛИТЕЛЬНУЮ ГРУППУ ИЗ 2 АТОМОВ УГЛЕРОДА



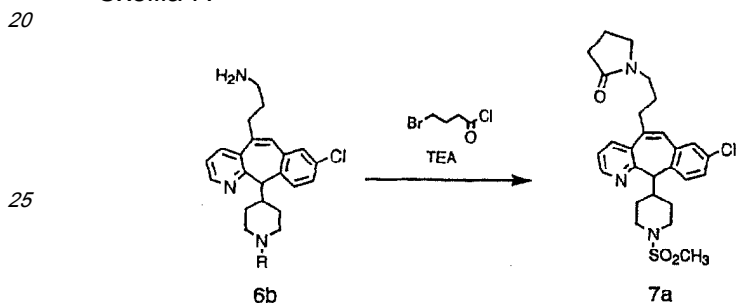
Аналоги с разделительными группами, содержащими два атома углерода, получают так, как это показано на схеме 5. Трифторметансульфонат 4b вводят в реакцию Стилла путем взаимодействия с трибутилвинилстаннатом использованием соответствующего производного Pd^0 в качестве катализатора и получают трициклическое винильное соединение 5a. Соединения с разделительными группами, содержащими два атома углерода, получают путем обработки трициклического соединения соответствующим имидазолом, который предварительно обрабатывают с помощью BuLi-THF в запаянной трубке и кипятят с обратным холодильником при 120°C. Последующее введение функциональных групп проводят так, как это описано выше. Аналогичным образом получают суберановое соединение.

Схема 6:



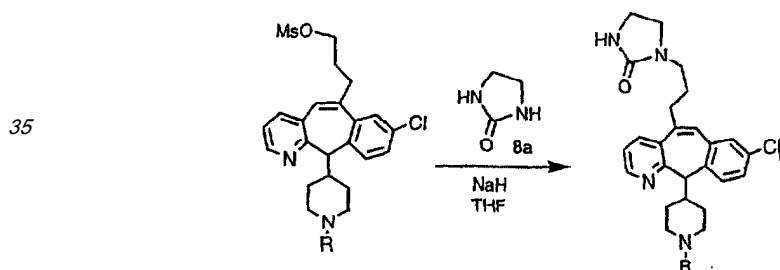
15 На схеме 6 показан способ получения амина 6b путем замещения мезилатной группы на фталимидную с последующим гидролизом фталимидного фрагмента в гидразин. Амин 6b можно превратить в искомые соединения, в которых имеются ацильная, сульфонильная, карбамоильная и мочевиная функциональные группы.

Схема 7:



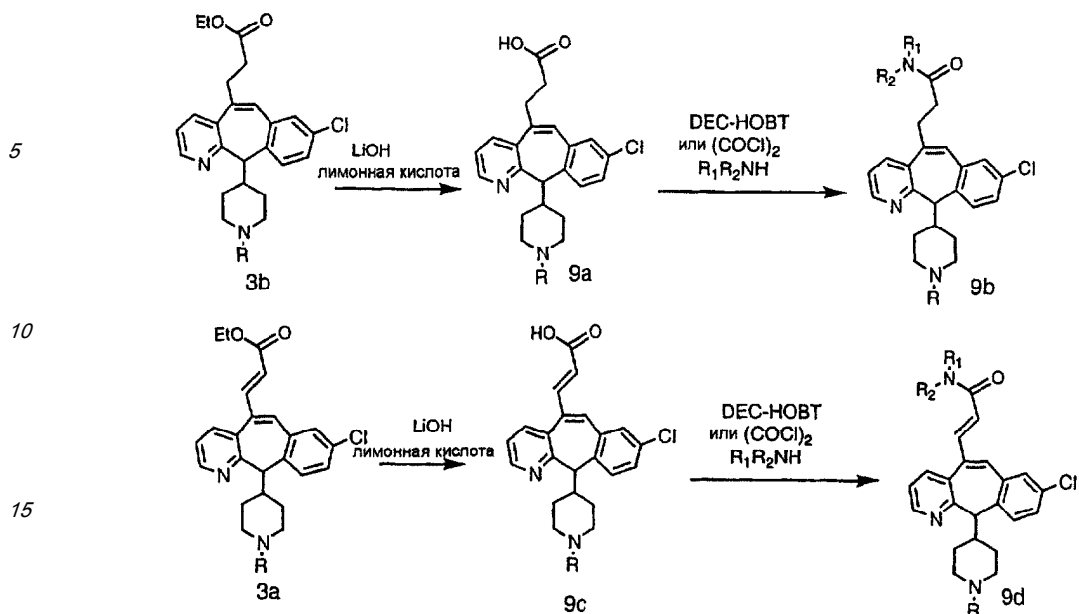
Лактамы 7a можно получить из амина 6b по их реакции с хлорангидридом броммасляной кислоты, как это показано на схеме 7.

Схема 8: Получение циклической мочевины



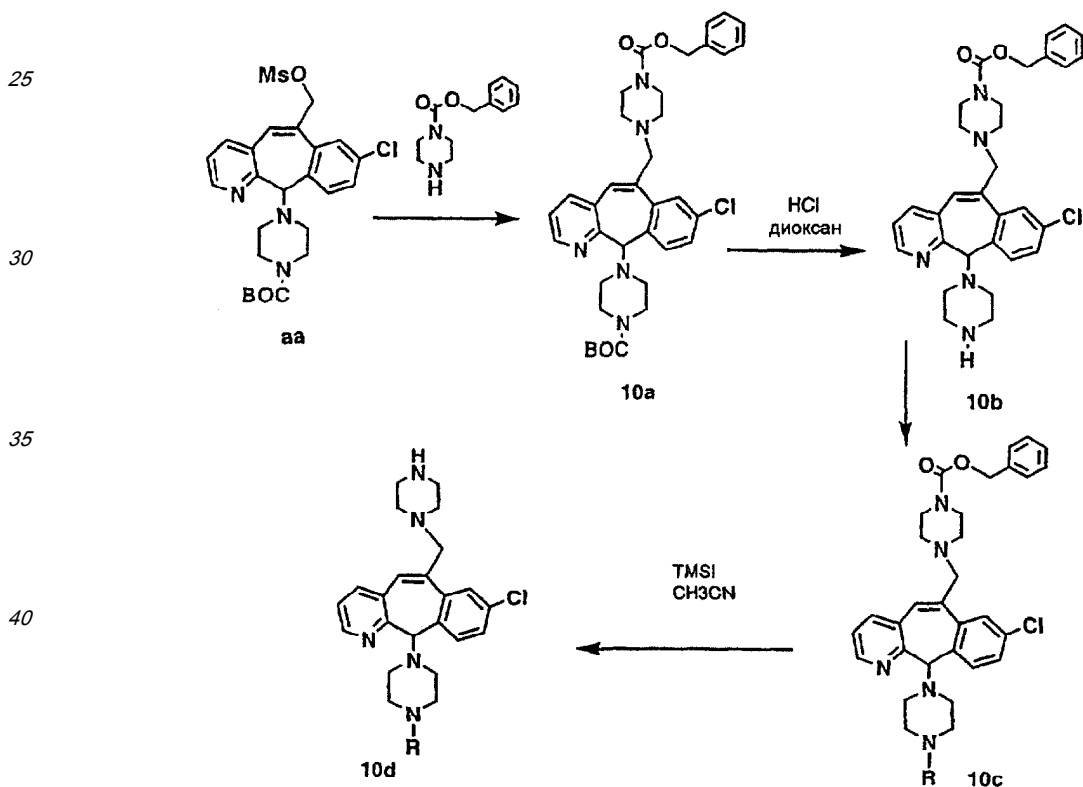
40 Циклическую мочевины можно получить из представленного выше мезилата путем его обработки солью циклической мочевины 8a, как это показано на схеме 8.

Схема 9: Получение 5-замещенных производных пропановой кислоты



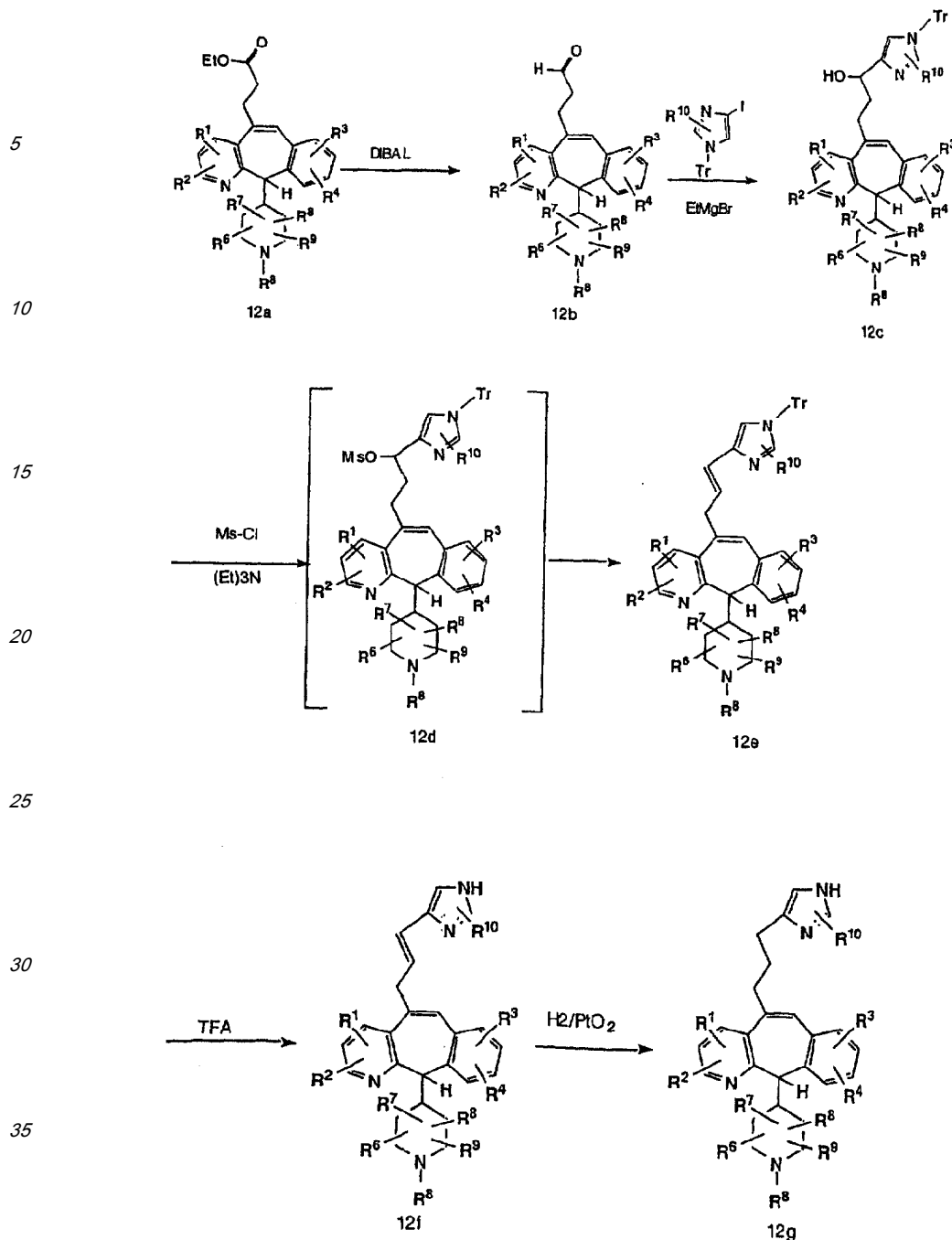
Из карбоновых кислот 9a и 9c с разделительными группами, содержащими 3 атома углерода, амиды получают по схеме 10 с использованием DEC-HOBT или из соответствующих хлорангидридов кислот.

Схема 10:



Получение соединений с пиперазиновыми группами, присоединенными через мостик, начинают с мезилата aa, который вводят в реакцию с пиперазином, у которого имеется защитная группа CBZ. Затем группу BOC удаляют и в полученный амин 10с вводят необходимые функциональные группы. Отщепление группы CBZ от пиперазина проводят с помощью TMSI.

Схема 11: C-замещенные имидазол-3-метиленипиперидины



Соединение 12а восстанавливают с помощью DIBAL в инертном растворителе, таком как толуол или тетрагидрофуран, и после обработки кислотой получают 12b. Обработка 12b соответствующим образом замещенным и тритилированным имидазольйодидом в присутствии этилмагнийбромид в растворителях, таких как дихлорметан, при температуре окружающей среды дает аддукт 12с. Удаление гидроксильной группы путем превращения гидроксильной группы в соответствующую отщепляемую группу, такую как мезилатная, тозилатная или галогенидная, проводимое с помощью метансульфонилхлорида, p-толуолсульфонилхлорида или тионилхлорида, с последующим отщеплением, проводимым с помощью соответствующего основания, такого как триэтиламин, дает 12е. Удаление тритильной группы с помощью кислоты, такой как трифторуксусная кислота или хлористоводородная кислота, дает соединение 12f с двойной связью, которое затем гидрируют с использованием соответствующего катализатора, такого как оксид платины, при давлении водорода от 1 до 55 фунт-сила/дюйм² в соответствующем растворителе, таком как этанол, и получают искомый продукт 12g.

Альтернативно, сложный эфир 12а можно омылить соответствующим основанием, таким

как гидроксид лития, и получить кислоту 12h. Превращение кислоты 12h в "амид Вейнреба" с последующей реакцией с соответствующим образом замещенным и тритилированным имидазолиодидом в присутствии этилмагнийбромид в растворителях, таких как дихлорметан, при температуре окружающей среды дает аддукт 12с (показанный

ниже на схеме 12).

Схема 12:

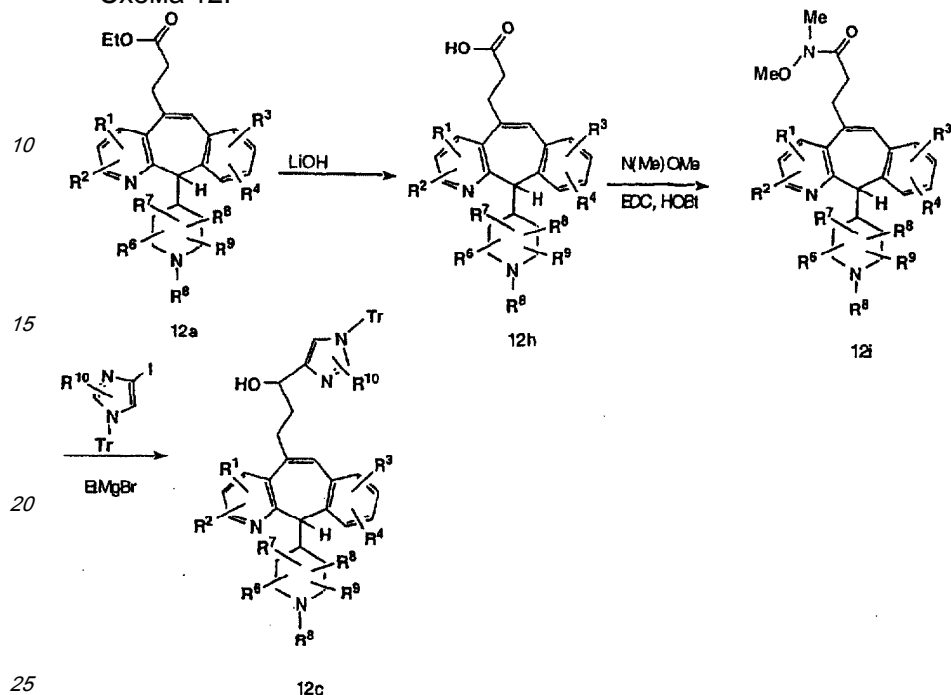
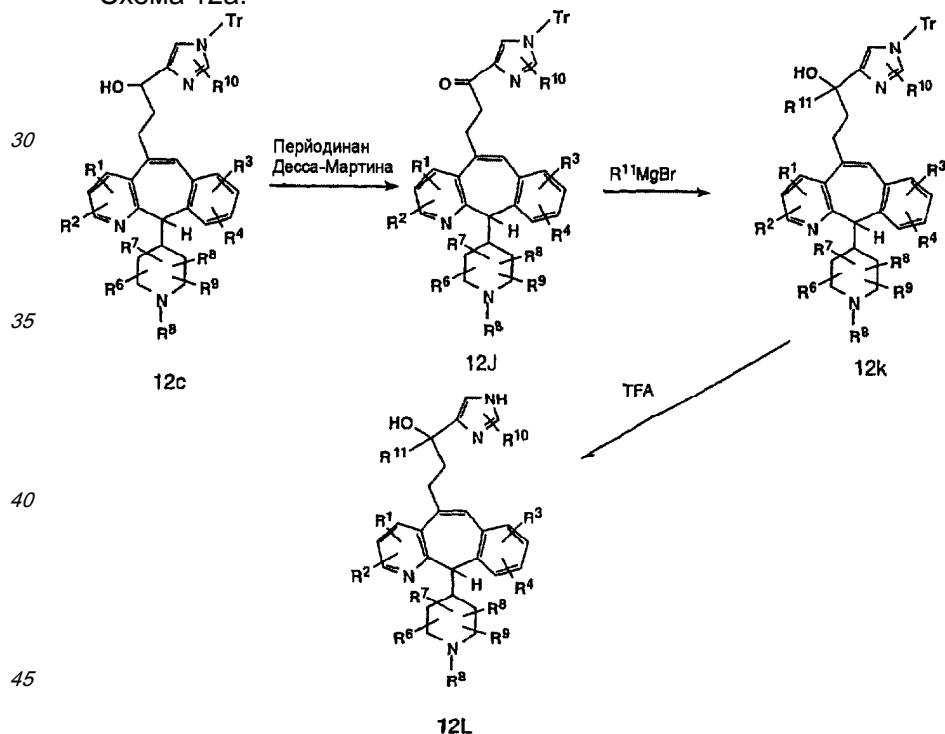
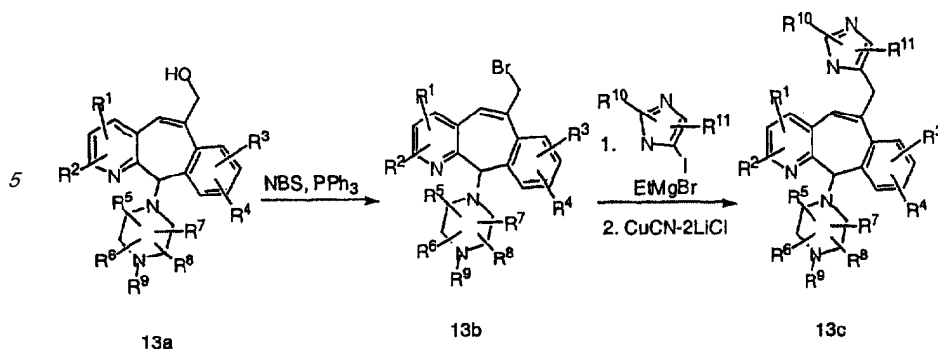


Схема 12а:



Соединения типа 12L получают так, как показано выше. Окисление гидроксильного соединения 12с можно провести с помощью перйодинана Десса-Мартина и получить 12j. Реакция с реагентом Гриньяра дает 12k. Тритильную группу удаляют при стандартных условиях, указанных выше, и получают искомое соединение 12L.

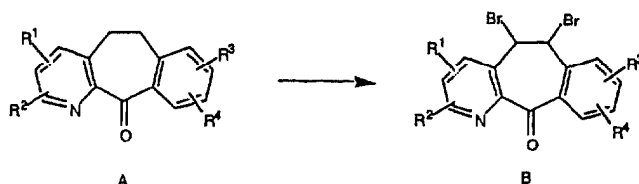
Схема 13: С-Замещенные производные имидазола с одним метиленовым мостиком



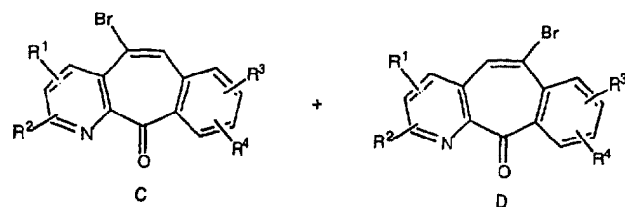
C-производные имидазола (13c) с одним метиленовым мостиком получают так, как показано выше. Сначала соединение 13a превращают в бромид 13b. Обработка соединения 13b купратами C-имидазола (полученными из соответствующего йодимидазола) дает аддукт 13c.

15 Схема 14: Получение пиперазинов с одной метиленовой группой

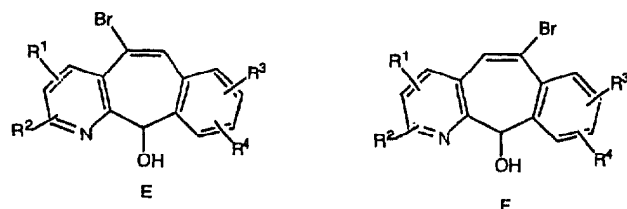
Кетон А бромруют бромлирующими реагентами, такими как NBS, с использованием небольшого количества активатора, такого как бензоилпероксид, в растворителях, таких как дихлорметан, при повышенной температуре, такой как 80-100°C, и получают дибромированное соединение В.



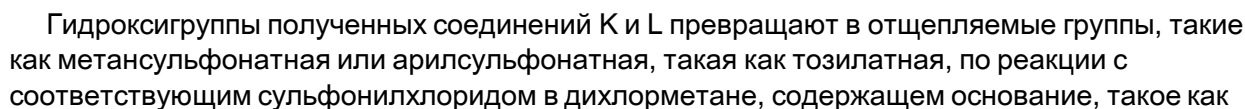
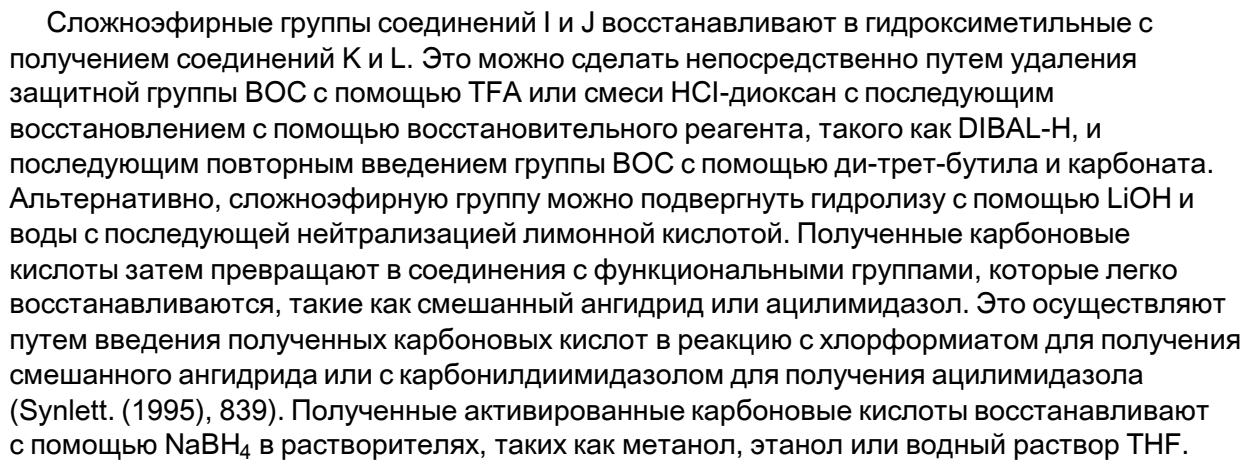
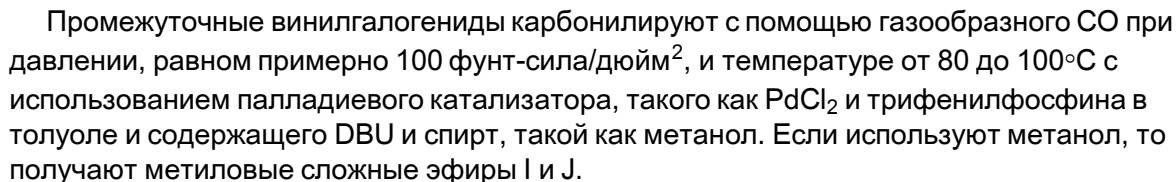
Дибромированное соединение В вводят в реакцию с основанием, таким как DBU, в растворителях, таких как дихлорметан, при температуре от 0°C до комнатной температуры и получают винилбромиды С и D. Эти винилбромиды разделяют с помощью хроматографии, такой как флэш-хроматография на силикагеле, с использованием смесей растворителей, таких как этилацетат и гексан. Альтернативно, винилбромиды С и D можно разделить путем кристаллизации из растворителей, таких как дихлорметан.



Кетогруппы разделенных винилбромидов С и D восстанавливают восстановительными реагентами, такими как NaBH₄, в растворителях, таких как метанол или этанол, при температуре от 0°C до комнатной температуры, и получают соответствующие спирты Е и F.

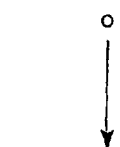
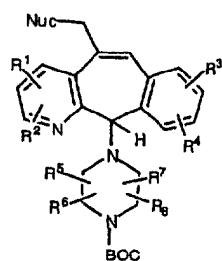


Гидроксигруппы полученных соединений Е и F превращают в отщепляемую группу, такую как галогенидная, с помощью реагентов, таких как SOCl₂, в растворителях, таких как дихлорметан, содержащих основание, такое как 2,6-лутидин, проводя реакцию при температуре от 0°C до комнатной температуры. Полученные промежуточные галогениды

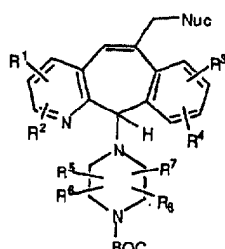


триэтиламин. Отщепляемые сульфонатные группы можно заместить на нуклеофильные группы, такие как аминогруппы. Нуклеофильными группами также могут быть основные гетероциклы, такие как имидазол или замещенный имидазол. В случае имидазола сначала с помощью NaH в DMF получают анион имидазола, а затем его вводят в реакцию с

5 указанным выше сульфонатом. Замещение сульфонатов на нуклеофильные группы дает соединения О и Р, которые можно превратить в соединения формулы 1.0, соответствующие настоящему изобретению, путем удаления защитной группы BOC с последующим получением искомого амида, мочевины, карбамата или сульфонамида в полученном амине с помощью способов, хорошо известных в данной области техники.

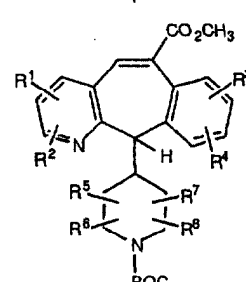
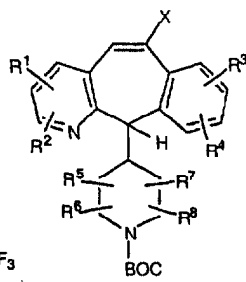
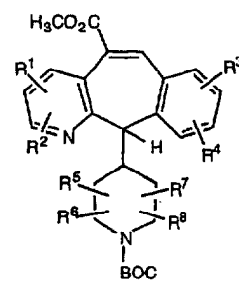
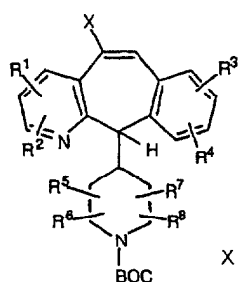


Формула (1.0)



Формула (1.0)

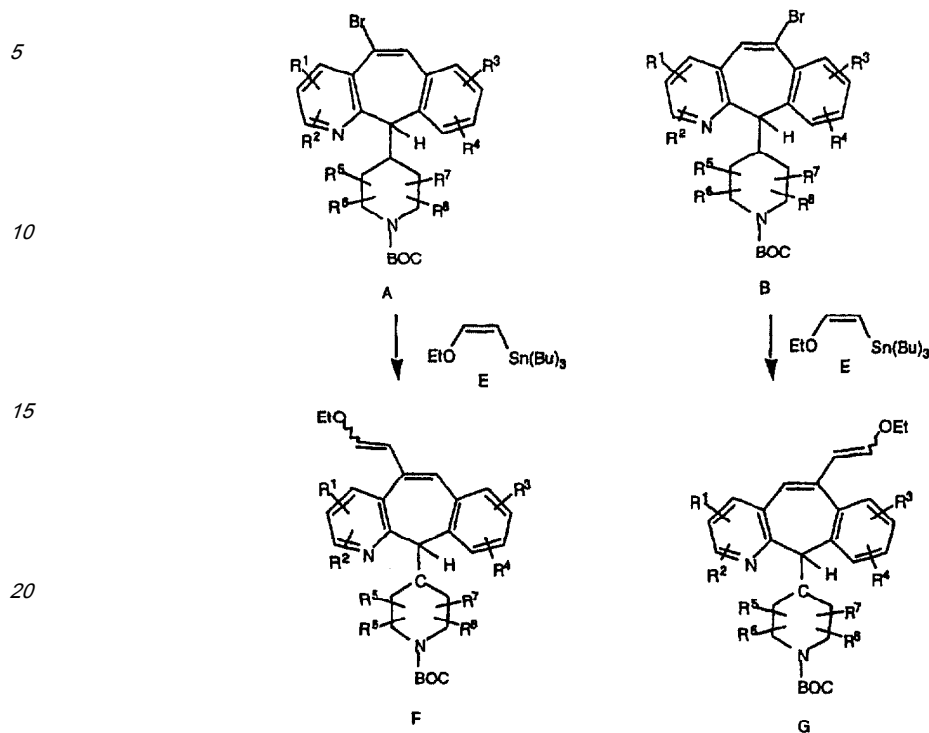
Схема 15: Получение пиперидинов с одной метиленовой группой



Промежуточные винилгалогенид или винилтрифторметансульфонат А и В (представленные на других общих схемах) карбонилируют с помощью газообразного СО при давлении, равном примерно 100 фунт-сила/дюйм², и температуре от 80 до 100°C с использованием палладиевого катализатора, такого как PdCl₂ и трифенилфосфина в толуоле, и содержащего DBU и спирт, такой как метанол. Если используют метанол, то получают метиловые сложные эфиры С и D. Промежуточные продукты С и D вводят в реакцию таким же образом, как и промежуточные продукты I и J, по общей схеме

получения пиперазинов с одной метиленовой группой, и получают соединения формулы 1.0, соответствующие настоящему изобретению.

Схема 15а:



Альтернативно, промежуточные соединения А и В можно ввести в реакцию с виниловым эфиром Е в присутствии PdCl_2 в соответствии с описанием в Tetrahedron, (1997), 47, 1877 и получить виниловые простые эфиры F и G (схема 15а). Выдерживание F и G, пока альдегид не перестанет обнаруживаться с помощью ЯМР (не менее двух недель), и последующие реакции с $\text{H}_2(\text{OAc})_2$, KI, а затем с NaBH_4 в соответствии с описанием в J. Chem Soc., Perkin Trans., (1984), 1069 и Tet. Lett., (1988), 6331 дает смеси H, I и J, K. Промежуточные продукты H и J разделяют и вводят в реакцию таким же образом, как и промежуточные продукты K и L, по общей схеме получения пиперазинов с одной метиленовой группой, и получают соединения формулы 1.0, соответствующие настоящему изобретению.

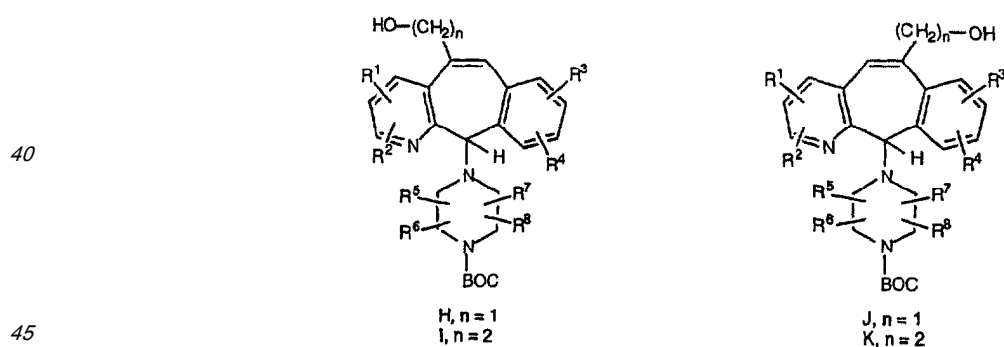
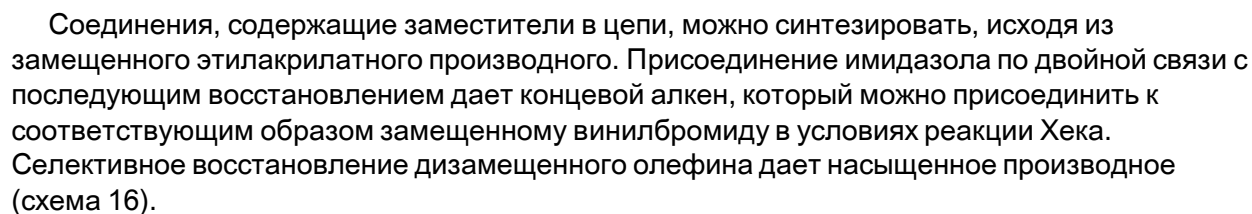
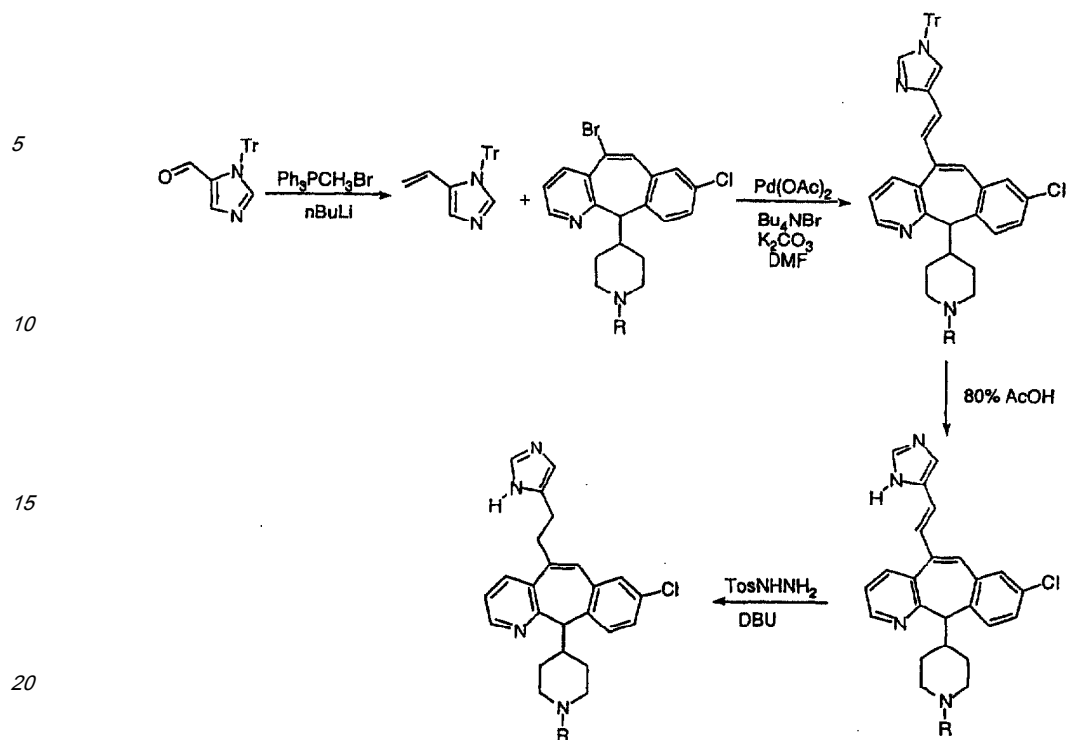


Схема 16: Разветвление метиленовой цепи



Страница: 47

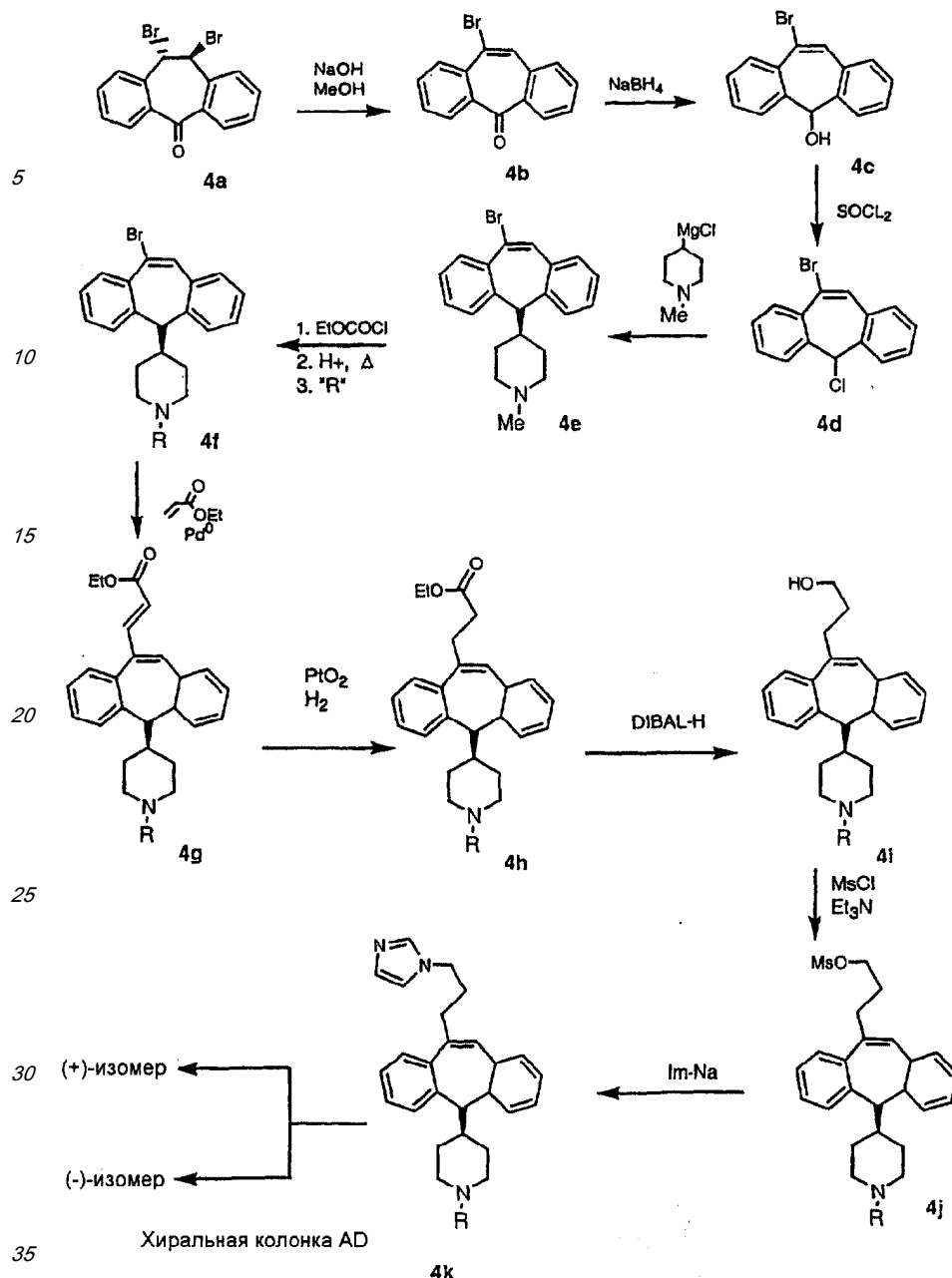


Синтез присоединенных по атому С имидазолов проводят по реакции Хека
соответствующим образом замещенного винилимидазола с соответствующим
винилбромидом. Селективное восстановление полученного дизамещенного олефина дает
искомое соединение. Аналогичную процедуру можно провести для различных N-
замещенных имидазолов и получить N-алкилпроизводные имидазола (схема 17).

Суберильные соединения

Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что соединения,
соответствующие настоящему изобретению и описываемые формулой 1.0, в которых а, b, с
или d означают С, можно получить по следующим схемам.

Схема 18: Получение суберильных аналогов

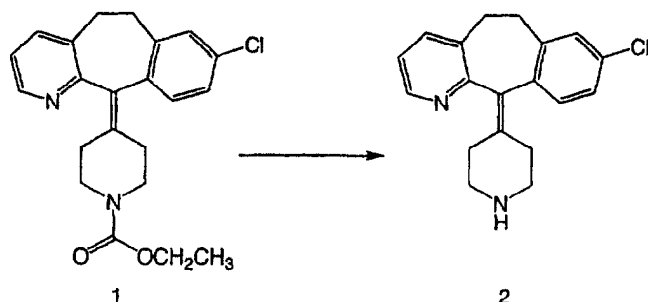


Трициклический винилбромидкетон 4b получают так, как это описано в работе Rupard et al. (J. Med. Chem. 1989, 32, 2261 -2268). Восстановление кетона в спирт 4c проводят с помощью NaBH₄. Спирт превращают в хлорид 4d, а затем обрабатывают полученным из N-метилпиперидина реагентом Гриньяра и получают пиперидиновое производное 4e. Деметилирование проводят с помощью этилхлорформиата с проводимым после этого кислотным гидролизом и с последующим получением производного (т.е. сульфонилованием, ацилированием, карбамоилированием и т.п.). Получение соединений с имидазольными фрагментами, замещенными в положении 3, содержащимися в суберановых трициклических мостиковых соединениях, проводят аналогично тому, как это показано на схеме 3.

Получение промежуточных продуктов и Примеры

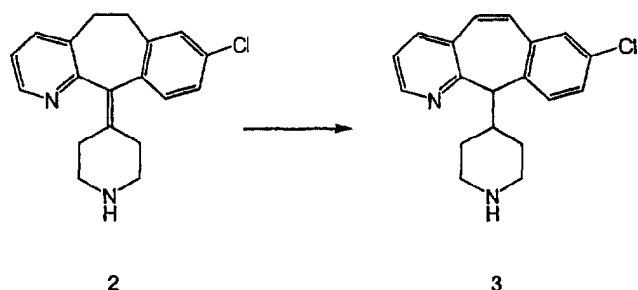
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 1

Стадия А Получение соединения (2).



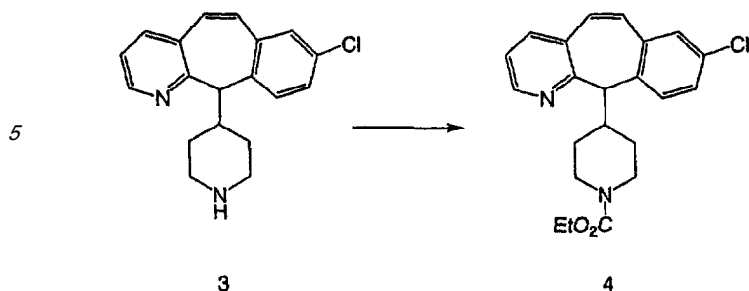
Лоратадин® (448 г, 1,17 моль) 12 ч кипятят с обратным холодильником в 2 л 70% водного раствора HCl (1,4 л концентрированной HCl в 600 мл H₂O). Затем реакционную смесь охлаждают и выливают на лед. После этого ее подщелачивают с помощью 950 мл 50% раствора NaOH, а затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (1 x 4 л и 2 x 2,5 л). Органическую фазу промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и MgSO₄ и затем фильтруют. После этого все летучие вещества удаляют и получают 368 г искомого соединения (2). МН⁺ = 311.

Стадия В Получение соединения (3).



К соединению, полученному в Примере получения 1, стадия А (363 г, 1,17 моль), в атмосфере N₂ прибавляют трифторметансульфовую кислоту (1,8 кг). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником при 170°C. За протеканием реакции следят с помощью ¹H ЯМР. Через 4 дня реакция проходит лишь на 63%. Через 8 дней с помощью ¹H ЯМР обнаруживается, что реакция прошла на 80%; прибавляют еще 130 мл CF₃SO₃H и кипячение с обратным холодильником продолжают еще 24 ч. Затем реакционную смесь выливают на лед, подщелачивают с помощью 800 мл NaOH (50%) и дважды экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (1 x 8 л, затем 1 x 7 л). Органические фазы объединяют, промывают с помощью H₂O и фильтруют через целит. Затем их сушат над Na₂SO₄ и MgSO₄ и повторно фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют и получают черно-коричневое полужидкое вещество, которое предварительно адсорбируют на 600 г силикагеля, а затем хроматографируют на 2,3 кг силикагеля, элюируя сначала с помощью смеси 5% CH₂OH - CH₂Cl₂ (насыщенный аммиаком), а затем с помощью 10% CH₃OH - CH₂Cl₂ (насыщенный аммиаком), и получают 102 г искомого соединения (3) в виде твердого вещества. Т. пл. (температура плавления) = 73-75; МС (ББА) m/z 483 (МН⁺).

Стадия С Получение соединения (4).



10

К раствору соединения, полученного в Примере получения 1, стадия В (145 г), в 1 л CH_2Cl_2 при 0°C по каплям прибавляют этилхлорформиат (55 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем ее разбавляют с помощью 1 л CH_2Cl_2 и перемешивают с 2 л разбавленного NaHCO_2 , pH ~ 7-8.

15

Органический слой отделяют и сушат над Na_2SO_4 и MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая 174 г коричнево-черной смолы. Неочищенное соединение очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смеси 20-60% этилацетат - гексан, и получают искомое соединение (4). МС (ББА) m/z 383 (MH^+).

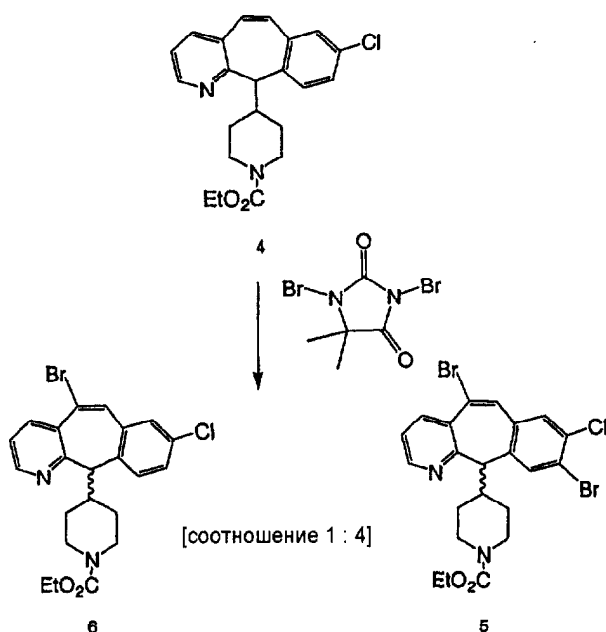
D Получение соединений (6) и (5).

20

25

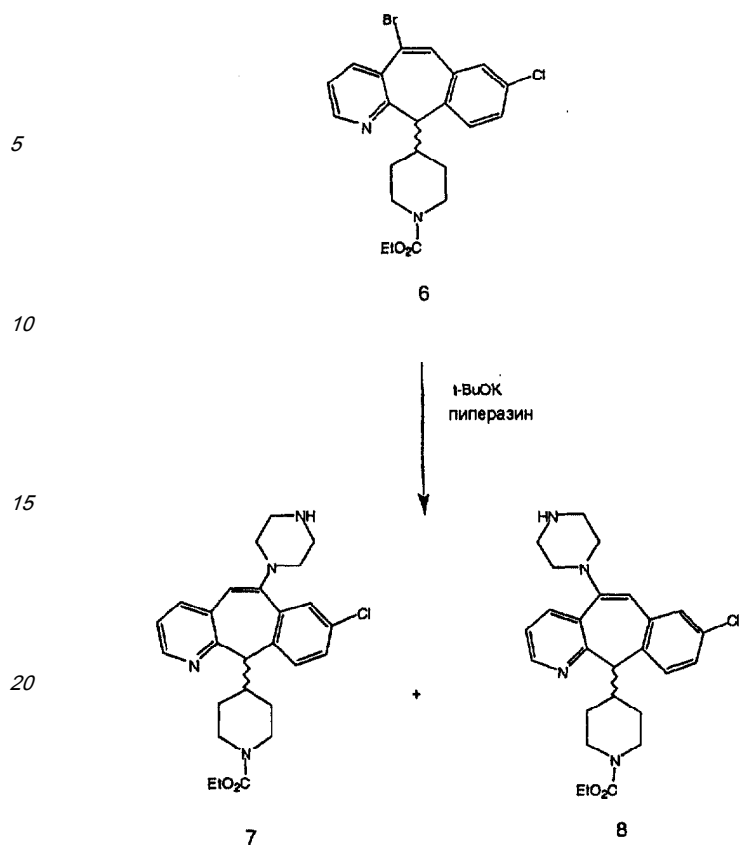
30

35



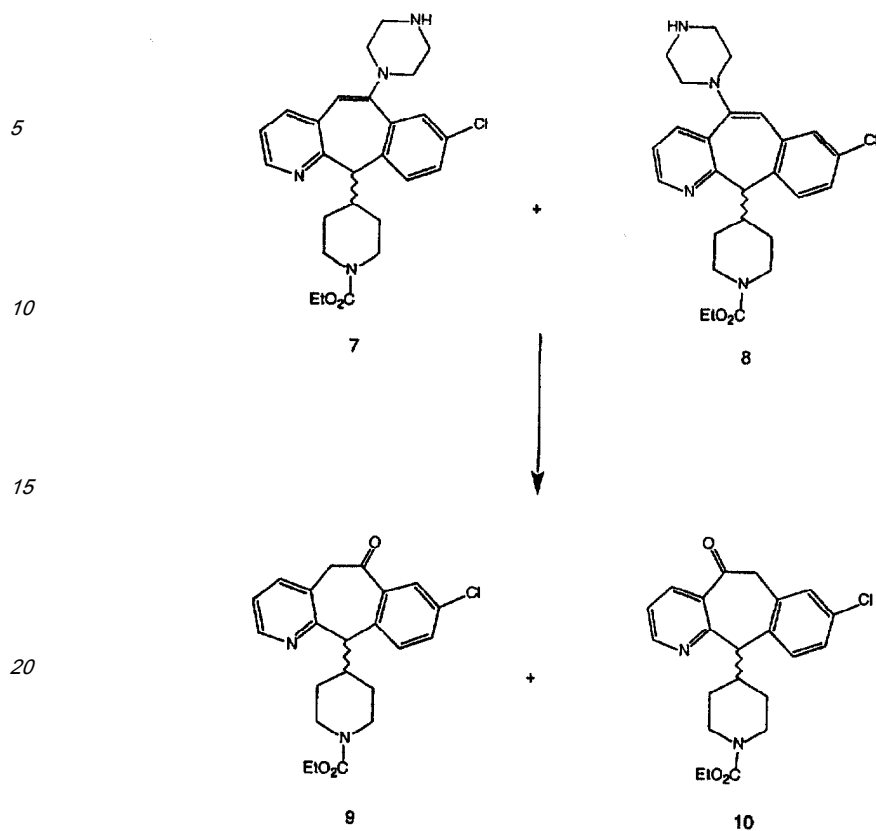
Соединение, полученное в Примере получения 1, стадия С (251 г, 0,65 моль), растворяют в 1,65 л CH_2Cl_2 , а затем прибавляют дибромдиметилгидантоин (132 г, 0,462 моль). Раствор перемешивают, пока система не станет гомогенной. Раствор охлаждают до 0°C в атмосфере N_2 и в течение 37 мин, поддерживая температуру равной от -1 до 1°C , прибавляют 174 мл $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Реакционную смесь перемешивают 3 ч, охлаждают до -10°C и подщелачивают с помощью 50% NaOH (170 мл), поддерживая температуру ниже 1°C . Водную фазу экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , а затем сушат над MgSO_4 и концентрируют, получая 354 г желтого пенообразного вещества, которое хроматографируют на силикагеле, элюируя в градиентном режиме смесью 10-50% этилацетат-гексан, и получают 50 г соединения (5) (выход 14%) и 147 г искомого соединения (6) (выход 49%). Соединение (6): МС m/z (относительная интенсивность) 462 (MH^+); соединение (5): МС m/z (относительная интенсивность) 542 (MH^+).

E Смесь соединений (7) и (8).



К раствору пиперазина (0,186 г, 2,2 ммоль, 5 экв.) в 5 мл THF прибавляют 0,20 г (0,4 ммоль) соединения 6 (полученного в Примере получения 1, стадия D). Реагенты перемешивают при комнатной температуре до полного растворения компонентов. К этой смеси одной порцией прибавляют трет-бутоксид калия (0,243 г, 2,1 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь 2 ч перемешивают при комнатной температуре. Весь THF удаляют на роторном испарителе, и полученный неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 3-4% (10% CH₃OH, насыщенного с помощью NH₄OH)-CH₂Cl₂, и получают смесь искоемых соединений (7) и (8). ББА m/z 467 (MH⁺).

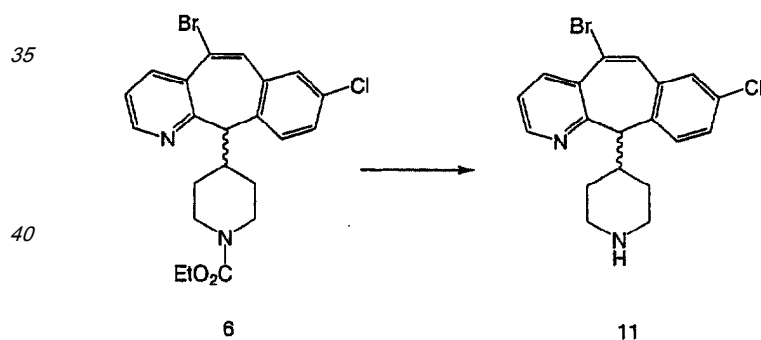
F Смесь соединений (9) и (10).



Смесь соединений, полученных в Примере получения 1, стадия Е (43,6 г), в 100 мл концентрированной HCl перемешивают при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь выливают на лед и подщелачивают концентрированным NH₄OH, а затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ и получают смесь соединений (9) и (10). МС (ББА) m/z 399 (MН⁺).

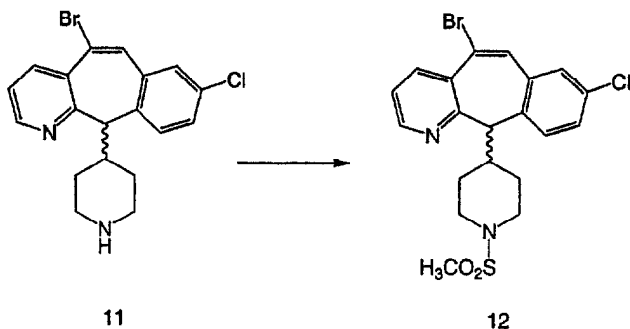
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2

А Соединение (11).



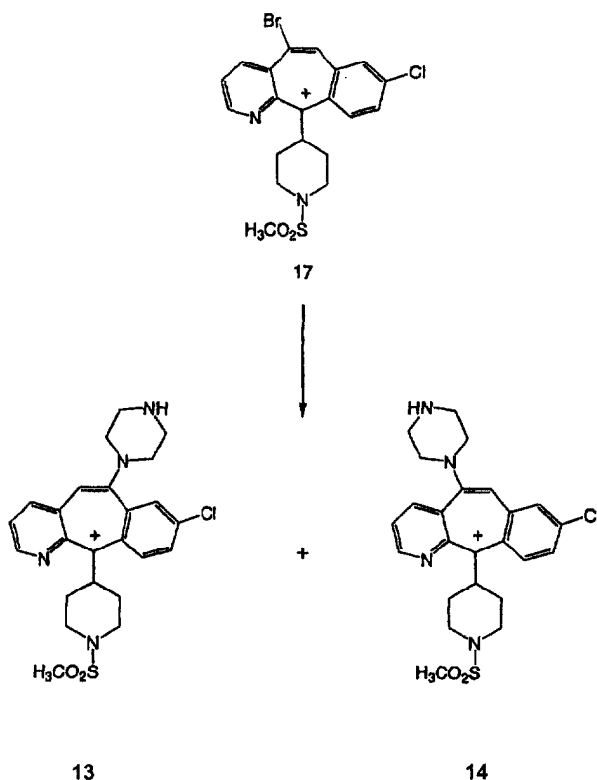
Соединение, полученное в Примере получения 1, стадия D (10 г, 21,7 ммоль), гидролизуют таким же способом, как это описано в Примере получения 1, стадия А, и получают искомое соединение (11). МН⁺ = 389.

В Соединение (12).



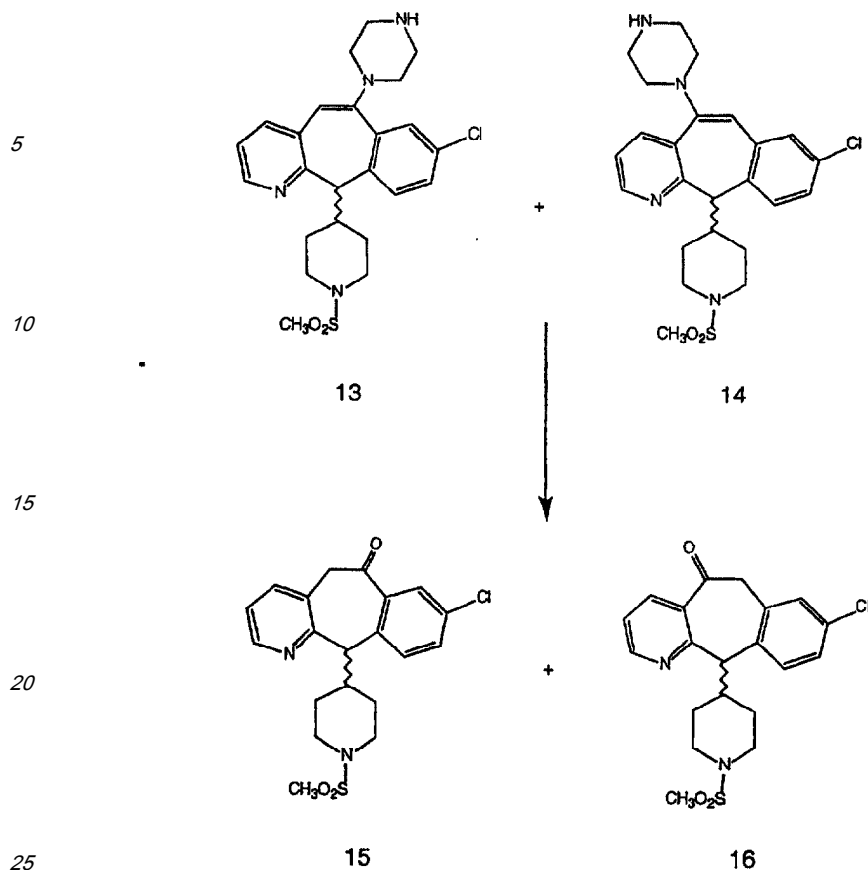
15 К амину, полученному в Примере получения 2, стадия А (20 г, 0,5 моль), и триэтиламину (10,4 г, 14,4 мл, 1,02 моль), растворенным в безводном дихлорметане (100 мл), прибавляют метансульфонилхлорид (8,8 г, 6 мл, 0,77 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор разбавляют дихлорметаном, промывают насыщенным раствором MgHCO_3 и сушат над безводным сульфатом магния. Фильтрование и концентрирование в вакууме дает неочищенный продукт, который очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 1% CH_3OH (насыщенный аммиаком)- CH_2Cl_2 , и получают искомое соединение (12). МС (БА) m/z 469 (MH^+).

20 Стадия С Получение соединений (13) и (14).



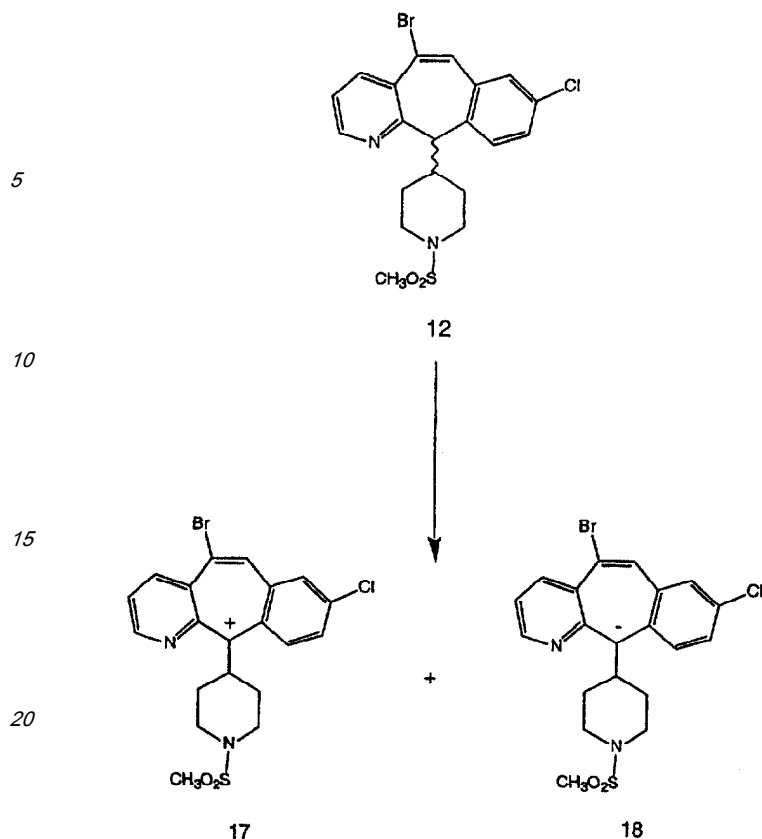
45 Продукт, полученный в Примере получения 2, стадия В (21,25 г, 45,3 ммоль), обрабатывают таким же способом, как это описано в Примере получения 1, стадия Е, и получают 22,2 г смеси соединений (13) и (14). МС (473) (MH^+).

Д Получение соединений (15) и (16).



Продукт, полученный в Примере получения 2, стадия С (22,5 г), растворяют в 150 мл концентрированной HCl и перемешивают 16 ч. Реакционную смесь выливают на лед, подщелачивают концентрированным раствором NH₄OH, а затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, получая смесь соединений (15) и (16). МС (ББА) m/z 405 (M⁺).

Е Получение соединений (17) и (18).



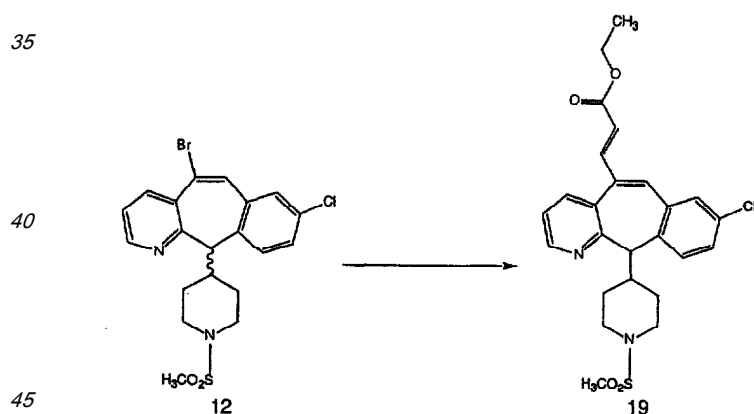
Разделение соединений, полученных в Примере получения 2, стадия С, с помощью ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpack AD и с элюированием смесью 40-50% изопропанола: 60-50% гексана-0,2% диэтиламина дает энантиомерные амины (17) и (18).

Соединение (17): т. пл. = 118 -119; $[\alpha]_D^{22} = +136,9^\circ$ (9,00 мг/2 мл MeOH); МС (ББА) m/z 469 (MH^+).

Соединение (18): т. пл. = 119 -120; $[\alpha]_D^{22} = -178,2^\circ$ (9,90 мг/2 мл MeOH); МС (ББА) m/z 469 (MH^+).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 3

А Соединение (19).



К раствору соединения, полученного в Примере получения 2, стадия В (2,0 г, 4,3 ммоль), в DMF (50 мл) в атмосфере азота прибавляют триэтиламин (17 мл), этилалкрилат (2,5 мл), карбонат калия (3 г, 21,4 ммоль), тетрабутиламмонийбромид (2,8 г, 8,6 ммоль) и ацетат палладия(II) (0,1255 г, 0,56 ммоль). Полученную смесь нагревают до 100°C и перемешивают 4 ч, а затем охлаждают до комнатной температуры и удаляют растворитель. К остатку прибавляют CH_2Cl_2 и воду, а затем смесь экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и

концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с диоксидом кремния, на котором предварительно адсорбируют продукт, элюируя в градиентном режиме смесью 30-50% этилацетат-гексан, и получают искомое соединение (19). МС 487 (МН⁺).

5

Стадия В Смесь соединений (20) и (21).

10

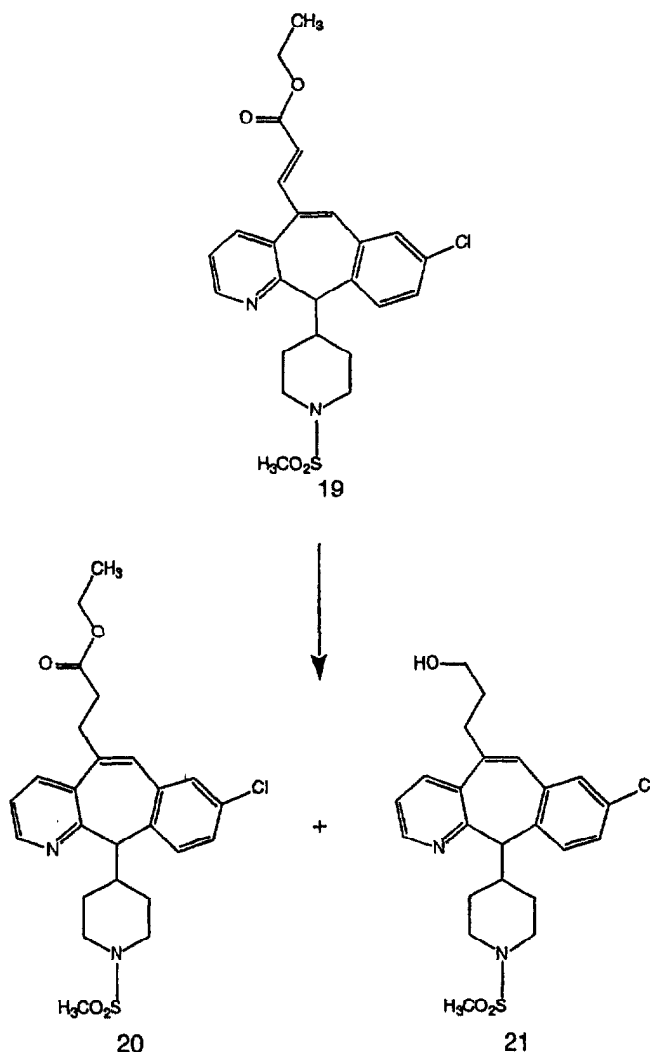
15

20

25

30

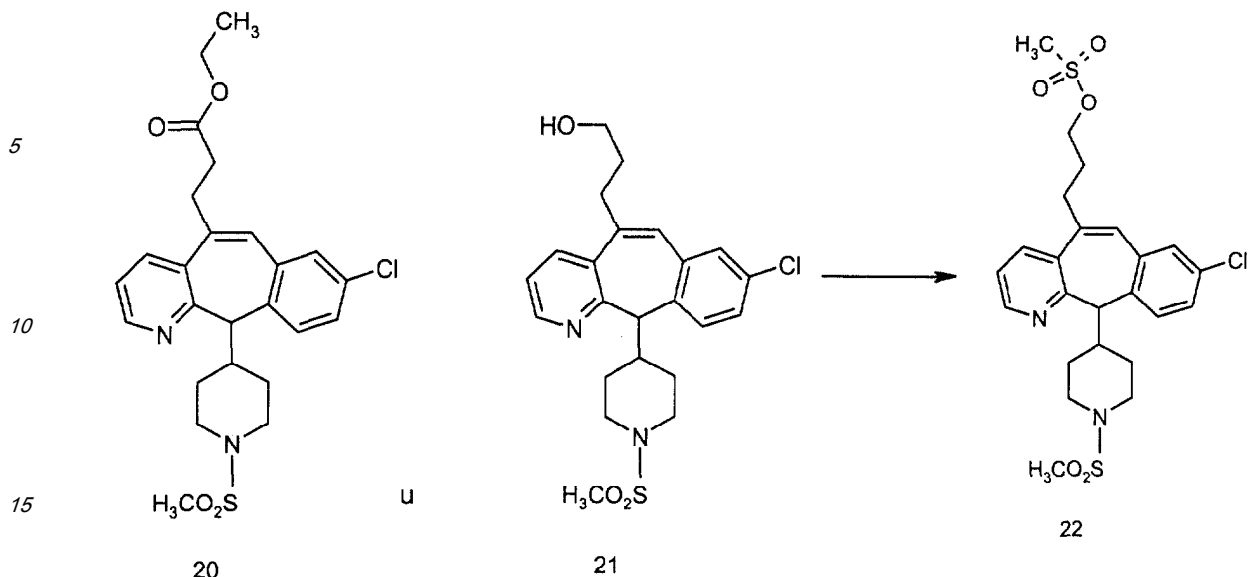
35



К раствору соединения, полученного в Примере получения 3, стадия А (6,4 г, 13 ммоль), в этаноле (50 мл) прибавляют хлорид двухвалентной меди (0,96 г, 9,7 ммоль). Реакционную смесь охлаждают до 0°C. Порциями прибавляют борогидрид натрия (4,97 г, 131 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Прибавляют еще одну порцию борогидрида натрия (2,46 г, 65 ммоль) и реакционную смесь перемешивают еще 2 ч, а затем удаляют растворитель. К остатку прибавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют досуха, получая смесь искомых восстановленного сложного эфира (20) и спирта (21). Неочищенную смесь используют на следующей стадии без очистки.

Стадия С Получение соединения (22).

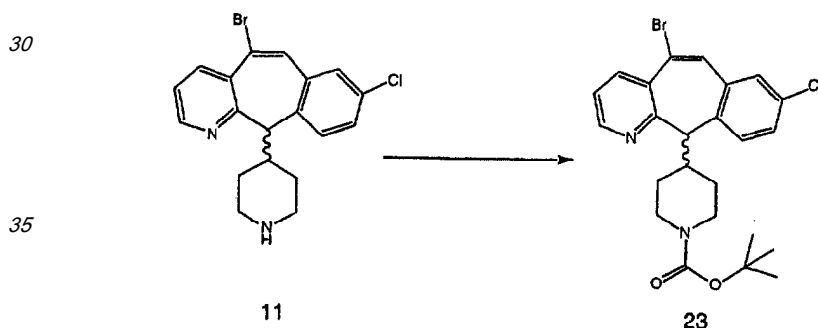
50



К раствору продукта, полученного в Примере получения 3, стадия В (5,74 г), в CH_2Cl_2 (100 мл) прибавляют триэтиламин (2,4 мл). Медленно прибавляют метансульфонилхлорид (0,8 мл) и смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия, а затем ее экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный продукт разделяют на колонке Biotage®, элюируя смесью 30% этилацетата- CH_2Cl_2 , и получают искомое соединение (22). МС 525 (MH^+). (извлеченный непрореагировавший сложный эфир (20)).

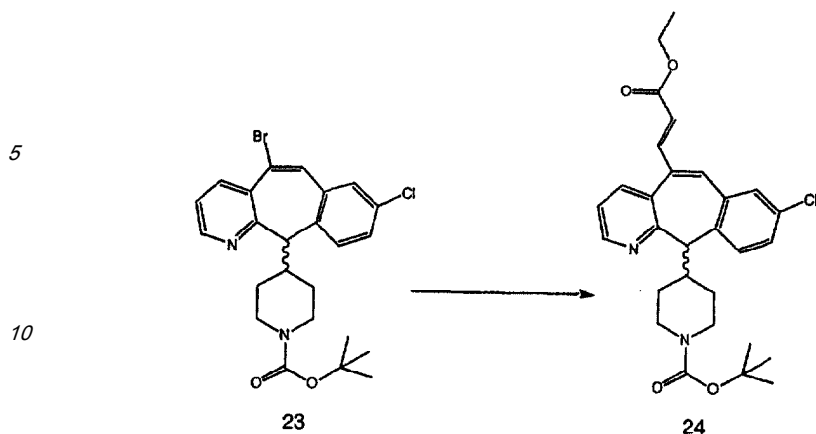
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 4

А Соединение (23).



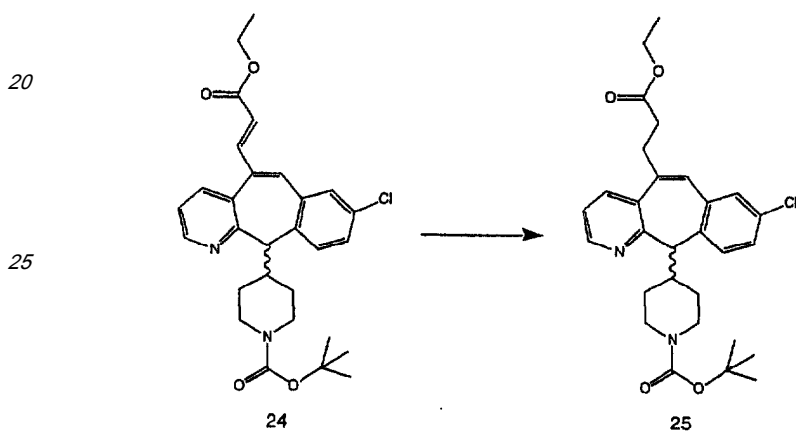
К раствору соединения (11), полученного в Примере получения 2, стадия А (20 г, 51,32 ммоль), в $\text{CH}_3\text{OH}/\text{H}_2\text{O}$ (400 мл, 50: 1) прибавляют ди-трет-бутилдикарбонат (16,6 г, 77,0 ммоль). Значение pH доводят до 9 и смесь перемешивают 4 ч. Удаляют растворитель, а затем прибавляют воду. Смесь экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха, получая искомое соединение (23). МС 491 (MH^+).

В Соединение (24).



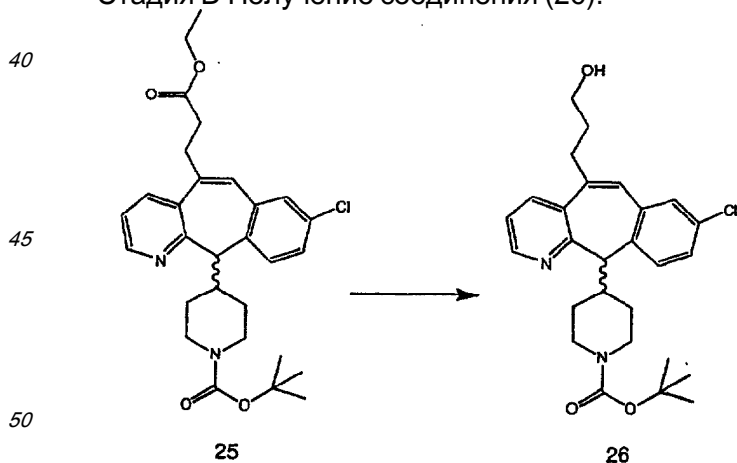
15 По методике, аналогичной использованной в Примере получения 3, стадия А, получают
искомое соединение (24). МС 509 (МН⁺).

С Соединение (25).



30 К раствору соединения, полученного в Примере получения 3, стадия В (19,62 г, 38,5
ммоль), в этаноле (150 мл) прибавляют оксид платины(IV) (1,962 г). Реакционную смесь
перемешивают в течение ночи при комнатной температуре под давлением H₂,
подаваемого из баллона. После прослеживания за протеканием реакции прибавляют еще
35 2% мас. оксида платины(IV) и реакционную смесь перемешивают в течение еще 6 ч под
давлением H₂, подаваемого из баллона. Смесь фильтруют через целит и концентрируют
досуша, получая искомое соединение (25) в виде белого твердого вещества. МС 511 (МН⁺).

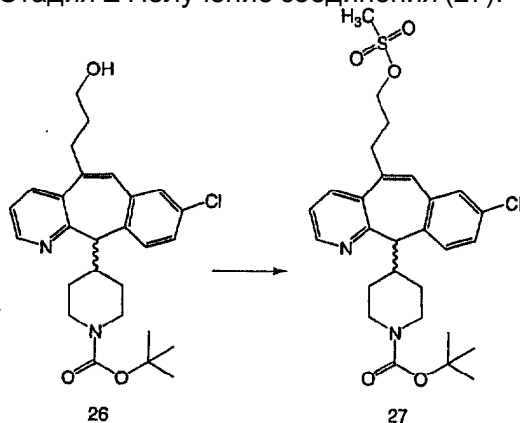
Стадия D Получение соединения (26).



Продукт, полученный в Примере получения 3, стадия С (2,0 г, 3,9 ммоль), растворяют

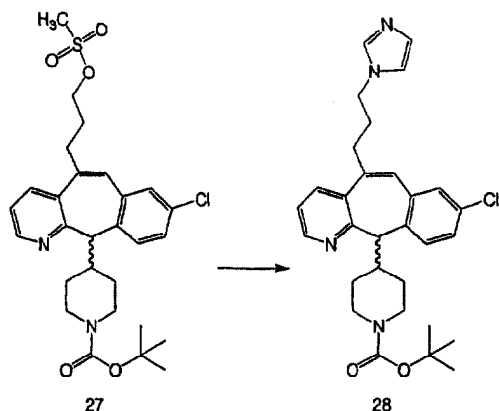
в THF (30 мл) и охлаждают до 0°C в бане со льдом. К этой реакционной смеси прибавляют диизобутилалюминийгидрид (7,8 мл, 7,8 ммоль). Реакционную смесь доводят до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакция не доходит до конца. Смесь охлаждают в бане со льдом (0°C) и прибавляют свежий диизобутилалюминийгидрид/толуол (7,8 мл). После перемешивания реакционной смеси в течение еще 4 ч реакция еще не доходит до конца. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и прибавляют еще 3,9 мл диизобутилалюминийгидрида. Реакционную смесь перемешивают еще 3 ч. Затем неочищенную реакционную смесь экстрагируют смесью этилацетат - 10% лимонная кислота и 1,0 н. NaOH. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха, получая искомое соединение (26). МС 471 (МН⁺).

Стадия Е Получение соединения (27).



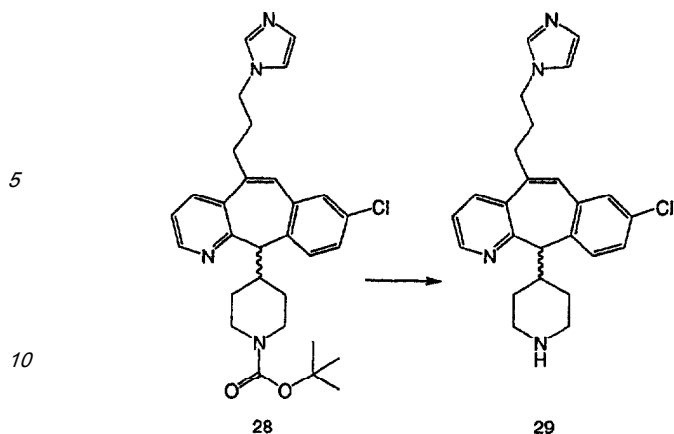
По методике, аналогичной использованной в Примере получения 3, стадия С, получают искомое соединение (27). МС 549 (МН⁺).

Стадия F Получение соединения (28).



К раствору соединения, полученного в Примере получения 4, стадия Е (1,6 г, 3,01 ммоль), в DMF (50 мл) прибавляют имидазолилнатрий (Aldrich) (0,407 г, 4,52 ммоль). Реакционную смесь 2 ч нагревают при 90°C. Реакционную смесь охлаждают и DMF удаляют. Прибавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на колонке, элюируя с помощью смеси 2% CH₃OH, насыщенный аммиаком-CH₂Cl₂, и получают искомое соединение (28). МС 519 (МН⁺).

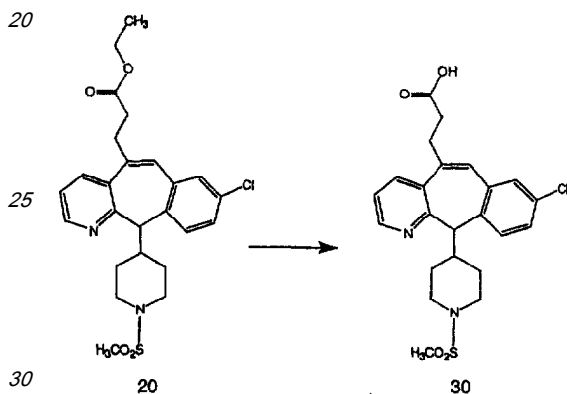
Стадия G Получение соединения (29).



15 Продукт, полученный в Примере получения 4, стадия F (0,55 г, 1,08 ммоль), растворяют в 4 н. растворе диоксан/НСl (20 мл). Реакционную смесь 3 ч перемешивают при комнатной температуре, а затем концентрируют досуха, получая искомое соединение (29) в виде светло-желтого твердого вещества. МСВР 419 (МН⁺).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 5

А Соединение (30).



Соединение (20), полученное в Примере получения 3, стадия В (0,67 г, 1,37 ммоль), растворяют в THF (5 мл). К этой смеси прибавляют 1 н. раствор NaOH (6,9 мл) и полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

35 Реакционную смесь концентрируют, подкисляют 10% (мас./об.) лимонной кислотой и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха, получая искомое соединение (30) в виде желтого твердого вещества. Т.пл. 122,7 -123,4°C. МС 461 (МН⁺).

ПРИМЕР 1

40 Получение соединений (31) и (32).

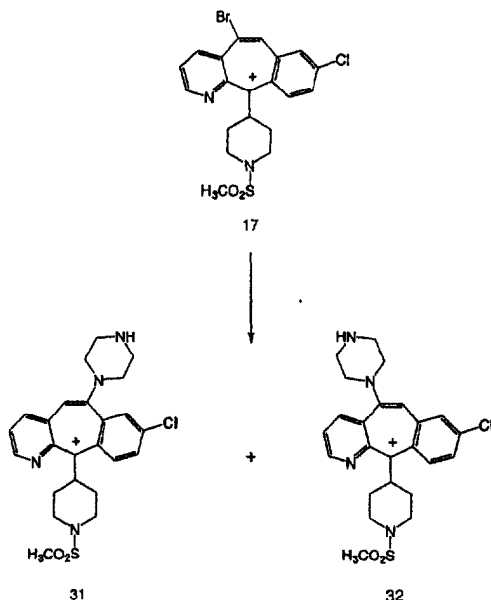
45

50

5

10

15



20

Соединение (17), полученное в Примере получения 2, стадия Е (0,31 г, 0,66 ммоль), обрабатывают таким же образом, как это описано в Примере получения 1, стадия Е, и получают смесь соединений (31) и (32), которую затем разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpack AD, элюируя смесью 30% изопропанола-70% гексана-0,2% диэтиламина, и получают 0,04 г искомого соединения (31) и 0,07 г искомого соединения (32).

25

Соединение (31): т. пл. =174-175; $[\alpha]_D^{22} = +96,0^\circ$ (3,6 мг/2 мл, CH_2Cl_2); МС (ББА) m/z 473 (MH^+).

Соединение (32): т. пл. =173-174; $[\alpha]_D^{22} = +21,7^\circ$ (8,4 мг/2 мл, CH_2Cl_2); МС (ББА) m/z 473 (MH^+).

30

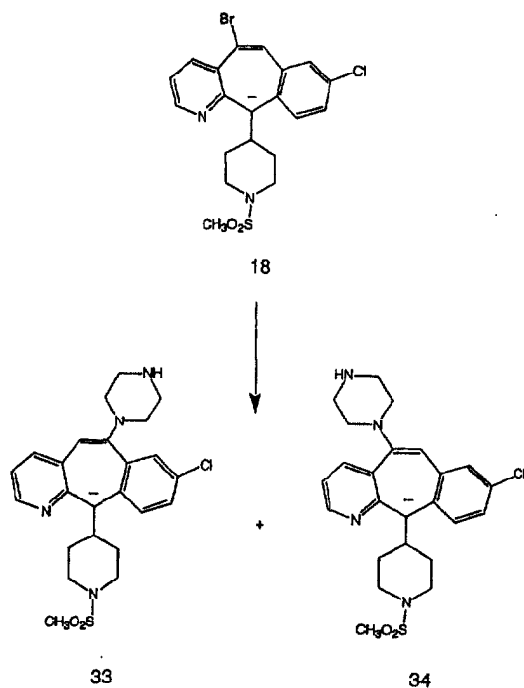
ПРИМЕР 2 Получение соединений (33) и (34).

35

40

45

50



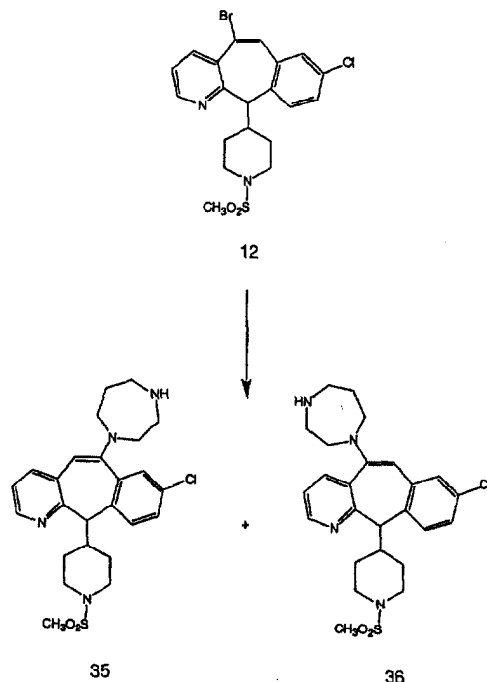
В соответствии с описанием, приведенным выше в Примере 1, 0,31 г соединения (18), полученного в Примере получения 2, стадия Е, превращают в смесь соединений (33) и (34), которую затем разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием колонки Chiralpack AD,

элюируя смесью 30% изопропанола-70% гексана-0,2% диэтиламина, и получают 0,12 г искомого соединения (33) и 0,04 г искомого соединения (34).

Соединение (33): т. пл. = 178-179; $[\alpha]_D^{22} = -30,5^\circ$ (9,5 мг/2 мл, CH_2Cl_2); МС (ББА) m/z 473 (MH^+).

Соединение (34): т. пл. = 172-173; $[\alpha]_D^{22} = -84^\circ$ (3,5 мг/2 мл, CH_2Cl_2); МС (ББА) m/z 473 (MH^+).

Получение соединений (35) и (36).



Продукт, полученный в Примере получения 2, стадия В (0,4 г, 0,86 ммоль), обрабатывают таким же образом, как это описано в Примере получения 1, стадия Е, используя гомопиперазин (Aldrich), и получают смесь соединений (35) и (36), которую затем разделяют с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью 30% CH_3OH , насыщенный с помощью $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают 0,13 г искомого соединения (35) и 0,17 г искомого соединения (36).

Соединение (35): т. пл. = 116 -117; МС (ББА) m/z 487 (MH^+). Соединение (36): т. пл. = 111 -112; МС (ББА) m/z 487 (MH^+).

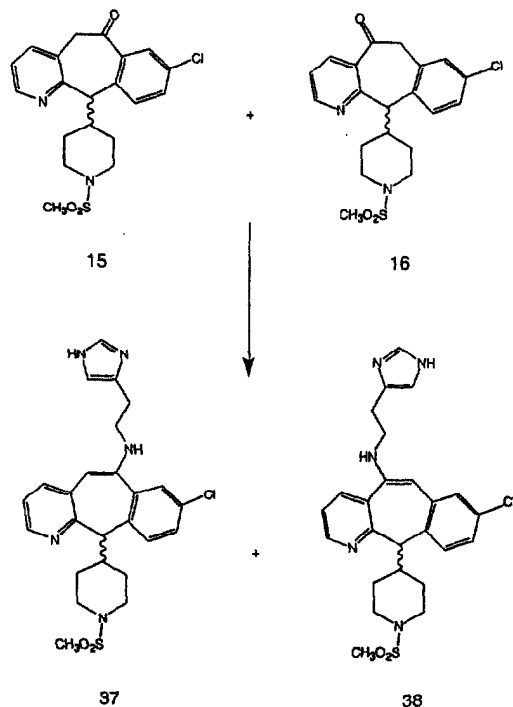
ПРИМЕР 4 Получение соединений (37) и (38).

5

10

15

20



25

30

Кетоны, полученные в Примере получения 2, стадия D (0,50 г, 1,23 ммоль), Histamine® (0,21 г, 1,8 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (моногидрат) растворяют в безводном толуоле (40 мл) и 24 ч кипятят с обратным холодильником в аппарате Дина-Штарка с ловушкой. Затем реакционную смесь охлаждают, разбавляют этилацетатом и экстрагируют с помощью NaHCO_3 . После этого органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют досуха. Очистка с помощью флэш-хроматографии на силикагеле с элюированием смесью 30% CH_3OH , насыщенный с помощью $\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, дает 0,17 г (выход 28%) 5-замещенного аддукта гистамина (38) в качестве первого элюирующегося продукта и 0,08 г (выход 13%) 6-замещенного аддукта гистамина (37) в качестве второго элюирующегося продукта.

Соединение (37): т. пл. = 124-125; МС (ББА) m/z 498 (MH^+). Соединение (38): т.пл. = 119 -120; МС (ББА) m/z 498 (MH^+).

ПРИМЕРЫ 5 И 6

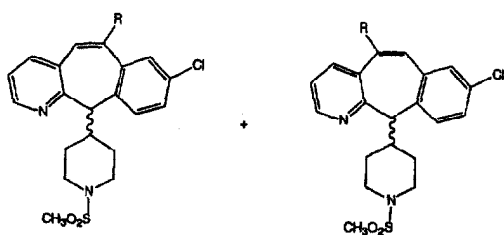
35

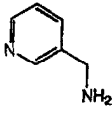
С использованием такой же методики, как и описанная выше, и с применением соответствующих аминов получают следующие смеси соединений:

40

45

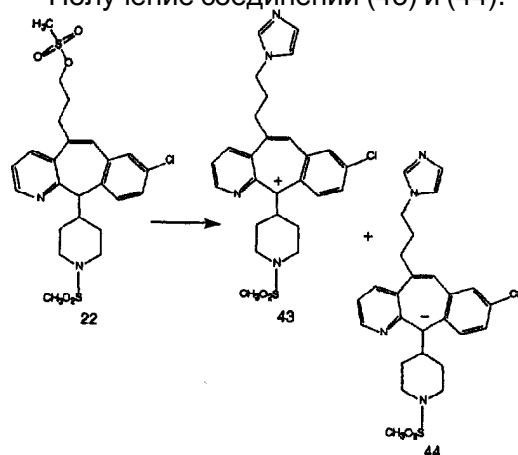
50



Пример	R =	Соединение №:
5		(39) и (40)
6		(41) и (42)

ПРИМЕР 7

Получение соединений (43) и (44).



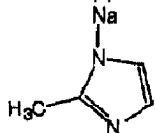
К раствору соединения (22), полученного в Примере получения 3, стадия С (1,0 г, 2,03 ммоль), в DMF (20 мл) прибавляют имидазолилнатрий (0,257 г, 2,85 ммоль).

Реакционную смесь 2 ч нагревают при 90°C. Реакционную смесь охлаждают и DMF удаляют. Прибавляют насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на колонке Biotage, элюируя с помощью смеси 3% CH₃OH (насыщенный аммиаком) - CH₂Cl₂, и получают

искомое соединение в виде смеси энантиомеров. Смесь разделяют на чистые энантиомеры с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке Chiral AD, элюируя с помощью смеси 35-40% изопропанол-гексан: 0,2% диэтиламин, и получают искомые соединения (43) и (44). МС 497 (ММ*).

ПРИМЕР 8

Стадия А Получение соединения (45).



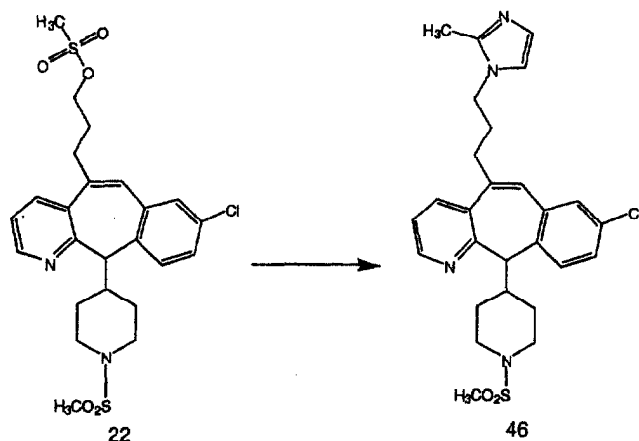
45

2-Метилимидазол растворяют в DMF (10 мл). К этому раствору прибавляют один эквивалент NaNH и реакционную смесь 1 ч перемешивают при комнатной температуре.

Стадия В Получение соединения (46).

5

10



15

По методике, аналогичной использованной в Примере 7, заменяя имидазолилнатрий на 2-метилимидазолилнатрий (45), получают рацемическую смесь искомого соединения (46).
МС 511 (МН⁺).

ПРИМЕР 9

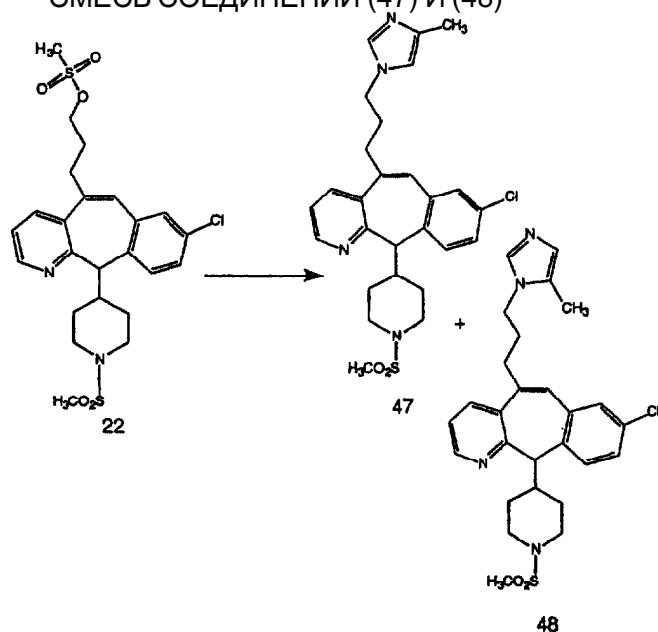
СМЕСЬ СОЕДИНЕНИЙ (47) И (48)

20

25

30

35



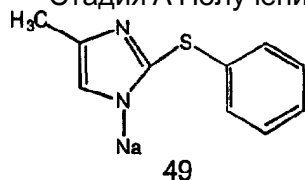
40

Соединение (22) вводят в реакцию таким же образом, как в Примере 8, используя 4-метилимидазол на стадии А, и получают смесь 4- и 5-метилзамещенных имидазолов (47) и (48).

ПРИМЕР 10

Стадия А Получение соединения (49).

45



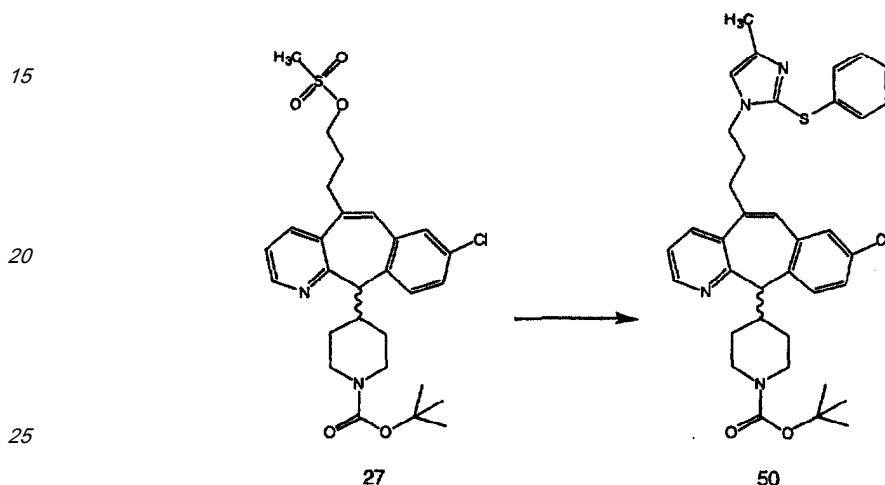
50

К метилимидазолу, содержащему защитную группу SEM (30 г, 0,141 моль), полученному по описанной в литературе методике, Whitten, J. P., J. Org. Chem. 1986, 51, 1891 -1894, в THF (250 мл) при -78°C в течение 1 ч прибавляют 2,5 М н-бутиллитий (74 мл, 0,184 моль). Раствор 1 ч перемешивают при -78°C, а затем в течение 1/2 ч прибавляют раствор дифенилдисульфида (34,27 г, 0,155 моль) в THF (125 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Растворители

удаляют и затем остаток разбавляют этилацетатом (250 мл) и промывают 1,0 М раствором NaOH (5 x 50 мл), а затем рассолом (50 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт (45,28 г, 0,141 моль) растворяют в этаноле (100 мл) и 5 М водном растворе HCl (100 мл) и 12 ч перемешивают при 60°C.

- 5 Растворитель удаляют и остаток растворяют в дистиллированной H₂O. Прибавляют 5 М водный раствор NaOH, пока pH не станет равным 8, а затем смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью флэш-хроматографии с элюированием с помощью смеси 70% гексан: ацетон дает продукт в виде белого твердого вещества. Затем в течение 1 ч проводят реакцию амина с NaH (1 эквивалент) в DMF и получают искомое соединение (49).

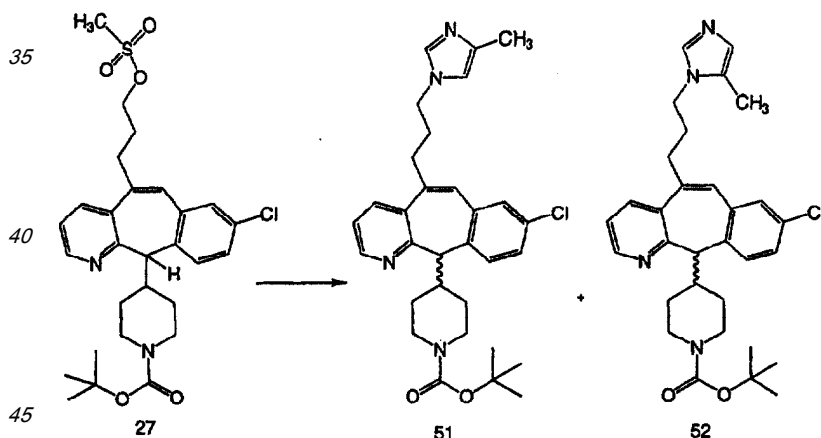
Стадия В Получение соединения (50).



- 30 Соединение (27), полученное в Примере получения 4, стадия Е, вводят в реакцию таким же способом, как в Примере 8, используя 4-метил-2-фенилсульфанил-1Н-имидазолнатрий (49), и получают искомое соединение (50) в виде светло-желтого твердого вещества. МС 643 (МН⁺).

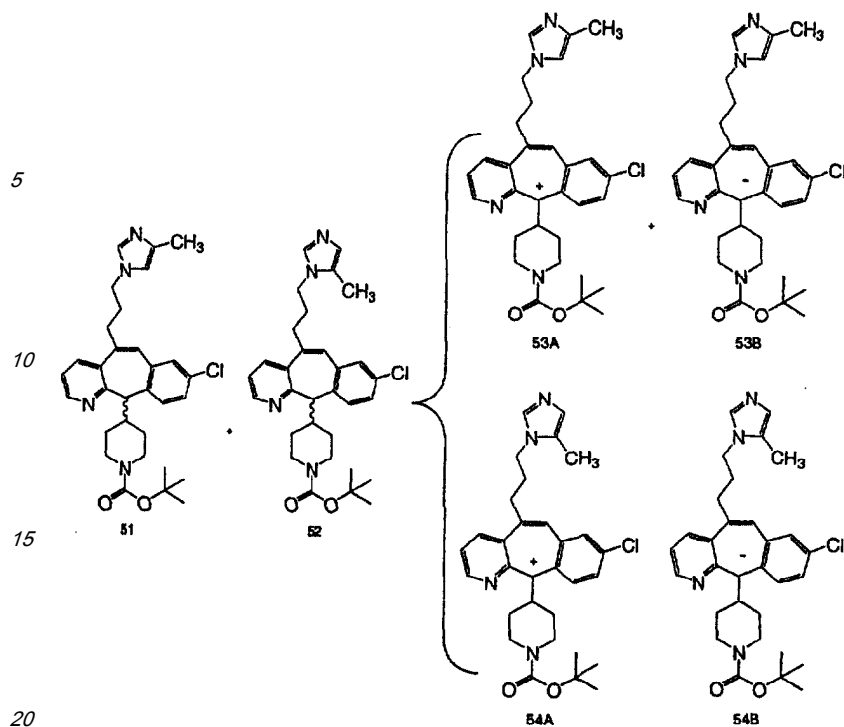
ПРИМЕР 11

Стадия А Смесь соединений (51) и (52).



- 50 Соединение (27), полученное в Примере получения 4, стадия Е, обрабатывают таким же способом, как в Примере 9 выше, и получают смесь искомых 4- и 5-замещенных имидазолов (51) и (52).

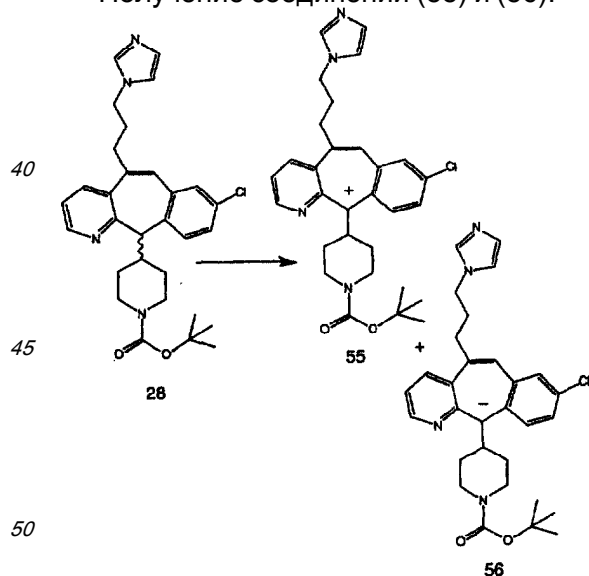
Стадия В Получение чистых (+, -) соединений (53А) и (53В) и чистых (+, -) соединений (54А) и (54В).



Соединения, полученные выше на стадии А, с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке Chiral AD с элюированием смесью 20% изопропанол-гексан -0,2% диэтиламин дополнительно разделяют на смесь (4- и 5-)(+)-энантиомеров и (4- и 5-)(-) энантиомеров. МС 532 (МН⁺). Затем пары чистых (+)- и (-)-энантиомеров вводят в реакцию с трифенилметилхлоридом (Aldrich) в CH₂Cl₂, начиная от 0°С и нагревая до комнатной температуры в течение 3 ч. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на колонке, элюируя смесью 50% этилацетат-ацетон, и получают чистые (+)- и (-)-4-метилзамещенные энантиомеры (53А) и (53В); МС 533 (МН⁺). Затем колонку промывают большим количеством 100% метанола, фракцию концентрируют и остаток обрабатывают метанолом, насыщенным аммиаком. Продукт очищают с помощью хроматографии на колонке, элюируя смесью 50% этилацетат-ацетон, и получают чистые (+)- и (-)-5-метилзамещенные энантиомеры (54А) и (54В); МС 533 (МН⁺).

ПРИМЕР 12

Получение соединений (55) и (56).

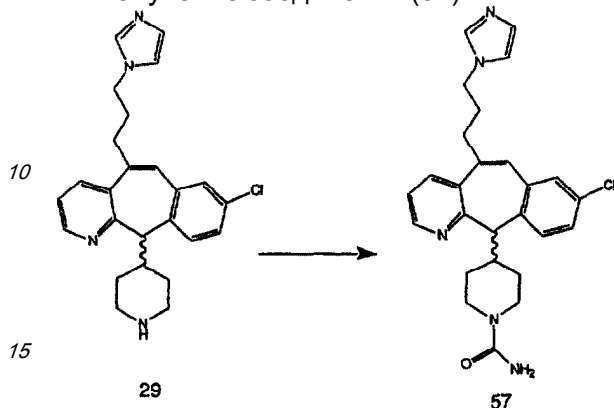


Соединение (28), полученное в Примере получения 4, стадия F, разделяют на чистые

энантиомеры с помощью препаративной ВЭЖХ на колонке Chiral AD, элюируя с помощью смеси 20% изопропанол:гексан:0,2% диэтиламин, и получают чистые искомые соединения (55) и (56). МС 519 (МН⁺).

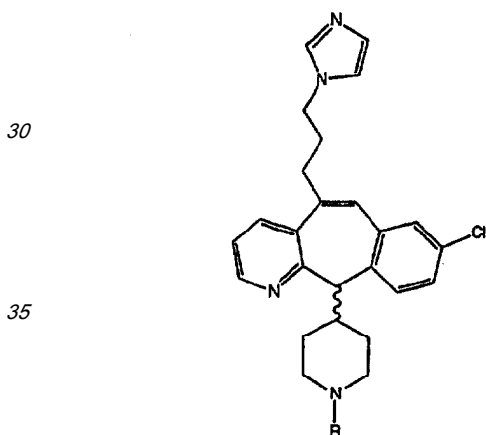
ПРИМЕР 13

Получение соединения (57).



Соединение (28), полученное в Примере получения 4, стадия G (0,20 г, 0,48 ммоль), растворяют в CH₂Cl₂ (10 мл). Прибавляют триэтиламин (0,30 мл, 1,92 ммоль), а затем триметилсилилизоцианат (Aldrich) (1,3 мл, 9,6 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию останавливают с помощью 1,0 н. раствора NaOH и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью хроматографии на колонке с элюированием с помощью смеси 3-5% метанол, насыщенный аммиаком -CH₂Cl₂, дает искомое соединение (57) в виде белого твердого вещества. МС 464 (МН⁺).

ПРИМЕРЫ 14 И 15

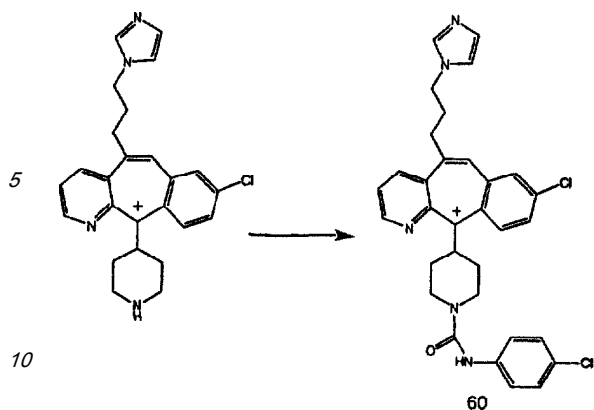


Используя соответствующие изоцианаты и применяя методику, описанную в Примере 13 выше, получают следующие соединения:

Пример	R =	Соединение №:
14		(58). МС 518 (МН ⁺).
15		(59). МС 544 (МН ⁺).

ПРИМЕР 16

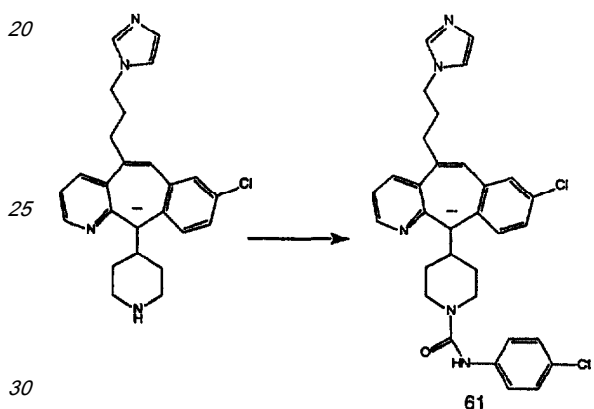
Получение соединения (60).



У соединения (55) защитную группу удаляют по методике, описанной в Примере получения 4, стадия G, и получают (+)-энантиомер исходного амина, который затем вводят в реакцию с 4-хлорфенилизоцианатом (Aldrich) (0,05 г, 0,34 ммоль) таким же образом, как в Примере 13 выше, и получают искомое соединение (60) в виде белого твердого вещества. МС 572 (МН⁺).

ПРИМЕР 17

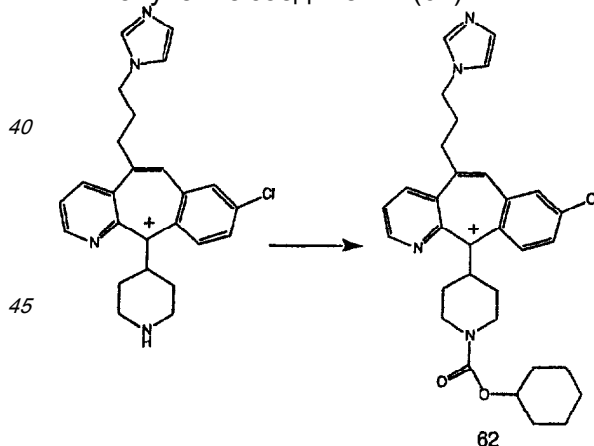
Получение соединения (61).



У соединения (56) защитную группу удаляют по методике, описанной в Примере получения 4, стадия G, и получают (-)-энантиомер исходного амина. Затем его вводят в реакцию таким же образом, как в Примере 16 выше, и получают искомое соединение (61) в виде белого твердого вещества. МС 572 (МН⁺).

ПРИМЕР 18

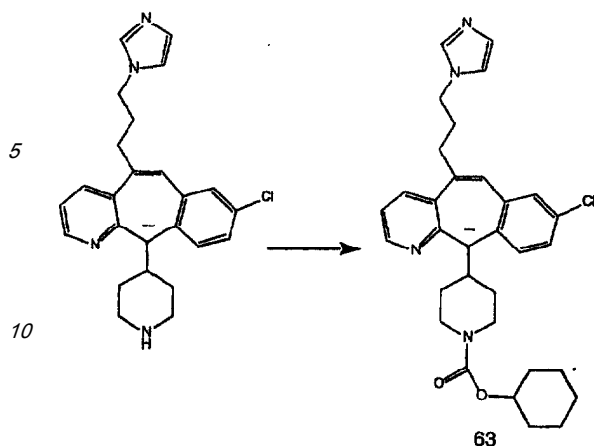
Получение соединения (62).



По методике, описанной в Примере 16, заменяя изоцианат на циклогексилхлорформиат (BASF), получают искомое соединение (62) в виде белого твердого вещества. МС 545 (МН⁺).

ПРИМЕР 19

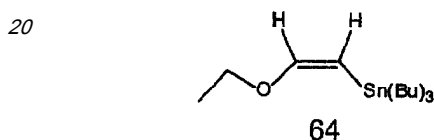
Получение соединения (63).



По методике, описанной в Примере 18 выше, используя (-)-энантиомер исходного амина, полученного в Примере 17, получают искомое соединение (63) в виде белого твердого вещества. МС 545 (МН⁺).

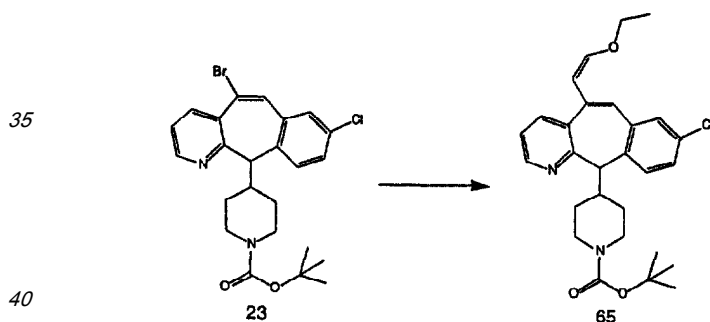
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 6

А Получение трибутил-(2-этоксивинил)-станнана (64).



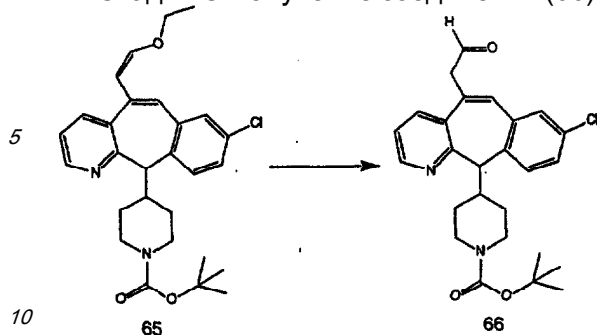
Этоксииэтин (Fluka), а затем гидрид трибутилолова (Aldrich) помещают в трубку, запаивают и в течение двух дней нагревают при 55°C. Затем реакционную смесь концентрируют в коричнево-красную жидкость. Очистка путем перегонки дает искомое соединение (64) в виде почти белой жидкости. Диапазон температур кипения 98-115°C (от 0,35 до 0,2 мм рт. ст.).

Стадия В Получение соединения (65).



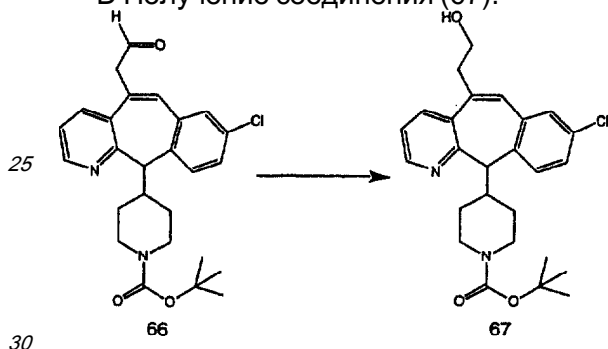
К раствору соединения (23), полученного в Примере получения 4, стадия А (6,51 г, 13,29 ммоль), дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) (Aldrich) (0,373 г, 0,53 ммоль) и тетрабутиламмонийхлорида (Aldrich) (3,69 г, 13,29 ммоль) в DMF (50 мл) прибавляют соединение (64), полученное в Примере получения 6, стадия А. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота при 75-80°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, а затем прибавляют раствор KF (0,93 г, 15,94 ммоль) в H₂O (70 мл). При добавлении образуется осадок. Реакционную смесь перемешивают 15 мин, затем прибавляют CH₂Cl₂ и перемешивают еще 15 мин. Реакционную смесь экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Очистка путем хроматографии на колонке с силикагелем с элюированием смесями 1:3-1:1 этилацетат-гексан дает искомое соединение (65) в виде желтого твердого вещества, т. пл. 86-90°C.

Стадия С Получение соединения (66).



15 К раствору соединения (65), полученного в Примере получения 6, стадия В (3,25 г, 6,76 ммоль), в THF/H₂O (33,7/7,3 мл) прибавляют ацетат ртути(II). Реакционную смесь 15 мин перемешивают при комнатной температуре, и за это время образуется осадок. Затем к смеси прибавляют насыщенный раствор KI (70-80 мл) и перемешивают 5 мин. Прибавляют CH₂Cl₂ и перемешивают 1 ч. Реакционную смесь экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (2 x 100 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют, получая

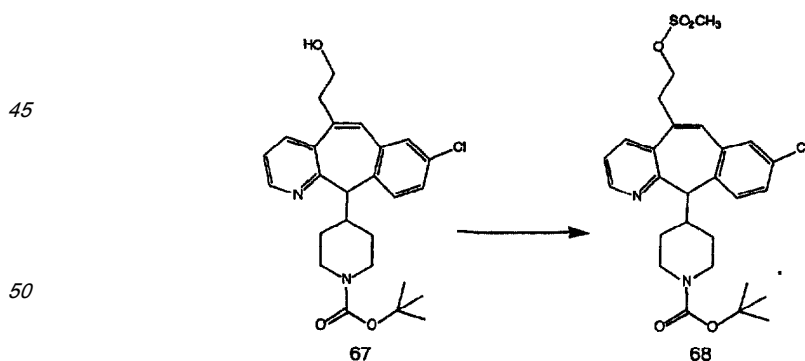
D Получение соединения (67).



35 К раствору соединения (66), полученного в Примере получения 6, стадия С (3,06 г, 6,8 ммоль), в этаноле (40 мл) в течение 7 мин двумя порциями прибавляют борогидрид натрия (0,31 г, 8,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 45 мин, а затем концентрируют, растворяют в этилацетате и промывают рассолом. Дополнительным количеством этилацетата повторно экстрагируют рассол и затем объединенные органические слои сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Дальнейшая очистка путем хроматографии на колонке с силикагелем с элюированием смесями 1:1-5:1 этилацетат-гексан дает искомое соединение (67) в виде белого твердого вещества.

40 Диапазон температур кипения 120-130°C. МС 455 (МН⁺).

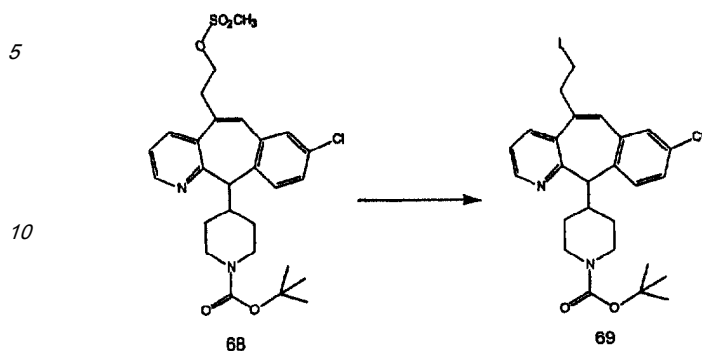
Е Получение соединения (68).



Соединение (67), полученное в Примере получения 6, стадия D, вводят в реакцию таким

же образом, как в Примере получения 3, стадия С, и получают искомое соединение (68) в виде твердого вещества персикового цвета.

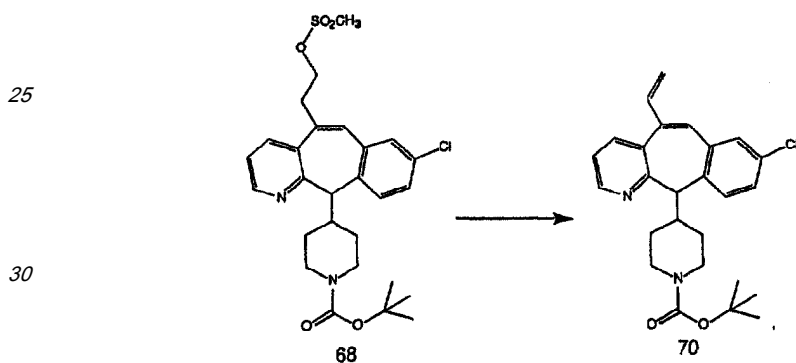
Г Получение соединения (69).



15 Соединение (68), полученное в Примере получения 6, стадия D (0,1 г, 0,19 ммоль), растворяют в THF (2,5 мл). К этой смеси прибавляют LiI (Aldrich) (0,064 г, 0,48 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, растворяют в CH_2Cl_2 и промывают рассолом (25 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют и получают искомое соединение (69) в виде желто-коричневого твердого вещества.

20 ПРИМЕР 20

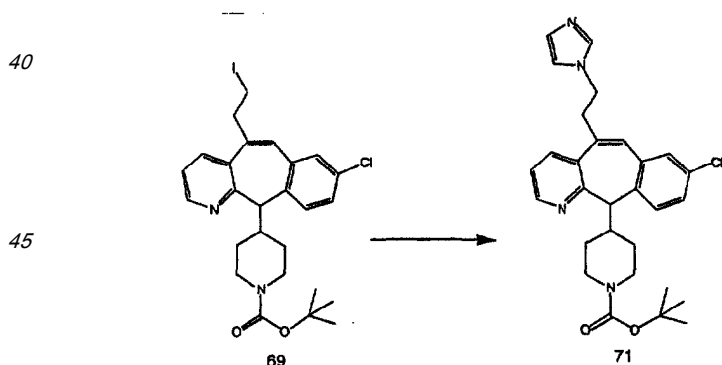
Получение соединения (70).



35 Соединение (68), полученное в Примере получения 6, стадия Е, вводят в реакцию таким же образом, как в Примере 8, стадия В, и получают искомое соединение (70) в виде белого твердого вещества. Т. пл. 94-101°C.

ПРИМЕР 21

Получение соединения (71).

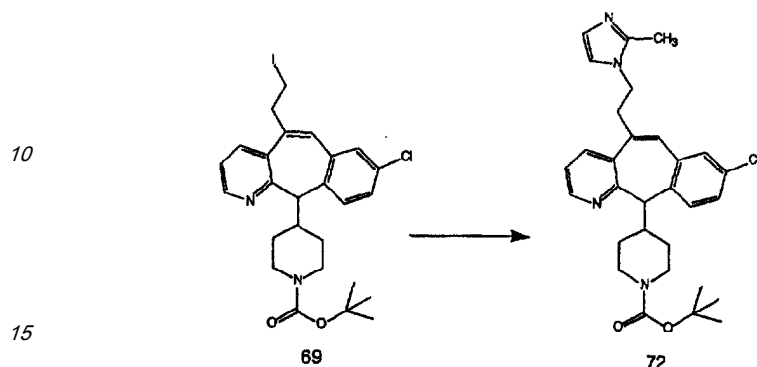


К соединению (69), полученному в Примере получения 6, стадия F (0,3 г, 0,05 ммоль), в CH_3CN (1 мл) прибавляют имидазол (Aldrich) (0,014 г, 0,2 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 52°C и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают, концентрируют, а затем разбавляют этилацетатом и промывают рассолом. Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Продукт очищают с

помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смеси 0-5% метанол (насыщенный аммиаком): CH_2Cl_2 , и получают искомое соединение (71) в виде белого твердого вещества. МС (ББА) 505 (MH^+).

ПРИМЕР 22

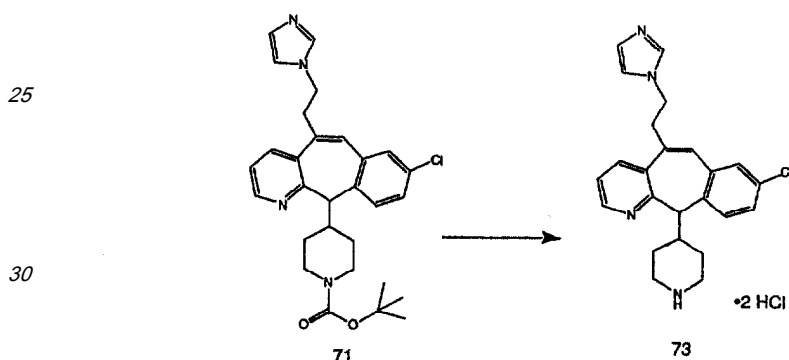
Получение соединения (72).



Заменяя имидазол на 2-метиимидазол и проводя реакции в основном таким же образом, как в Примере 21, получают искомое соединение (72) в виде светло-желтовато-коричневого твердого вещества, т. пл. 93-104°C.

ПРИМЕР 23

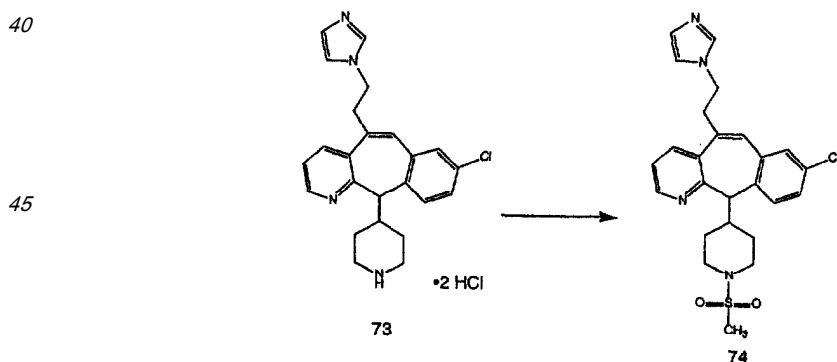
Получение соединения (73).



Соединение (71) (0,31 г, 0,06 ммоль), полученное в Примере 21, растворяют в 4 М растворе HCl/диоксан (0,5 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Концентрирование реакционной смеси дает искомое соединение (73) в виде светло-желтого твердого вещества, т. пл. 195-205°C.

ПРИМЕР 24

Получение соединения (74).

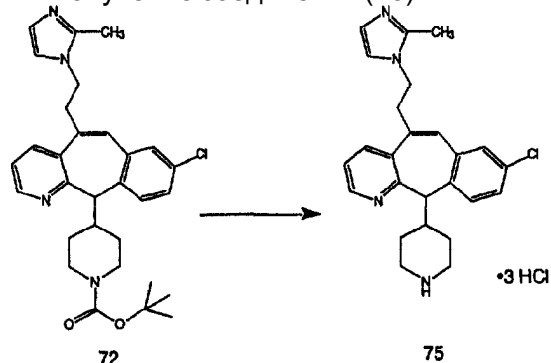


К раствору соединения (73), полученного в Примере 23 (0,026 г, 0,05 ммоль), в CH_2Cl_2 прибавляют триэтиламин (Aldrich) (0,046 мл, 0,33 ммоль), а затем метансульфонилхлорид (Aldrich) (0,01 мл, 0,1 ммоль). Реакционную смесь 36 ч перемешивают при комнатной температуре. Реакцию останавливают насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл)

и экстрагируют этилацетатом (2 x 75 мл). Органический слой сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют. Продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя с помощью смеси 90:10, CH₂Cl₂:метанол (насыщенный аммиаком), и получают искомое соединение (74), т.пл. 105-116°C.

ПРИМЕР 25

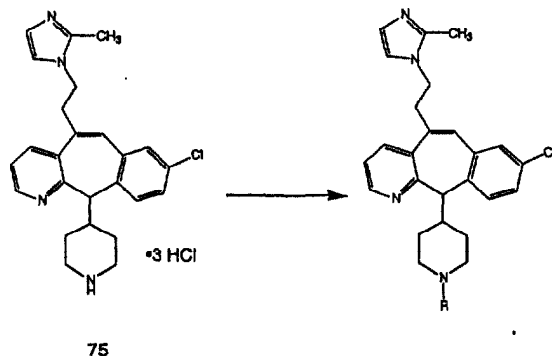
Получение соединения (75).



Соединение (72), полученное в Примере 22, 2 ч перемешивают с 4 М HCl/диоксан. Концентрированно реакционной смеси дает искомое соединение (75) в виде не совсем белого твердого вещества, т. пл. 185-203°C.

ПРИМЕРЫ 26 -29

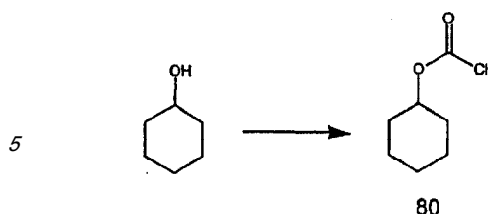
Вводя в реакцию соединение (75), полученное в Примере 25, таким же образом, как описано в Примере 13, и используя соответствующий изоцианат, получают следующие соединения:



Пример	R =	Соединение №:
26		(76). Т. пл. 133 - 144 °C
27		(77). Т. пл. 131 - 140 °C
28		(78). Т. пл. 125 - 132 °C
29		(79). Т. пл. 160 - 173 °C

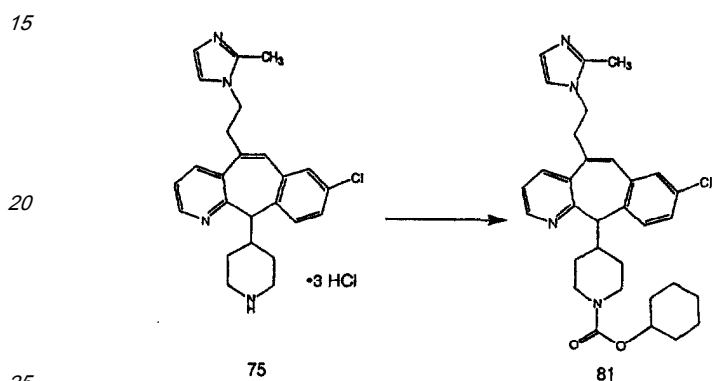
ПРИМЕР 30

А Получение циклогексилхлорформата



10 Раствор циклогексанола (Aldrich) (25 мл, 0,2 моль) в CH_2Cl_2 (50 мл) при 0°C в течение 1 ч по каплям прибавляют к раствору фосгена в толуоле (262 мл 1,96 М раствора, 0,5 моль). Реакционную смесь в течение 3 ч нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Летучие вещества удаляют и получают искомое соединение (80) в виде бесцветной жидкости.

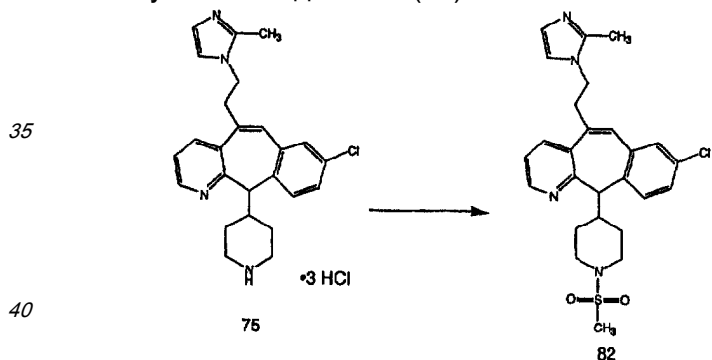
В Получение соединения (81).



25 Вводя в реакцию соединение (75), полученное в Примере 25, таким же образом, как описано в Примере 13, но вместо изоцианата используя хлорангидрид кислоты (80), полученный в Примере 30, стадия А, получают искомое соединение (81) в виде не совсем белого полужидкого вещества, т. пл. $89-98^\circ\text{C}$.

30 ПРИМЕР 31

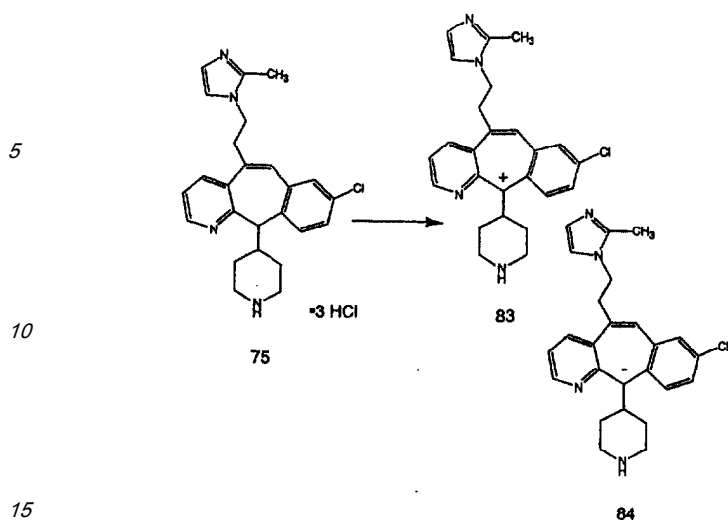
Получение соединения (82).



45 Вводя в реакцию соединение (75), полученное в Примере 25, таким же образом, как описано в Примере 13, но вместо изоцианата используя метансульфонилхлорид (80), получают искомое соединение (82) в виде желтовато-коричневого полужидкого вещества, т.пл. $120-129^\circ\text{C}$.

ПРИМЕР 32

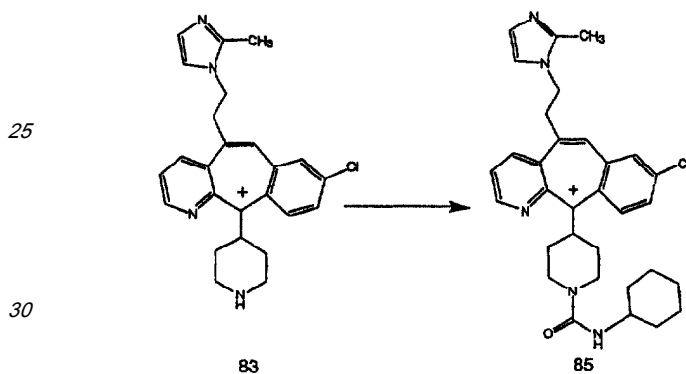
Разделение соединения (75) на (+)- и (-)-энантиомеры (83) и (84).



Соединение (75) разделяют на чистые (+)- и (-)-энантиомеры с помощью препаративной хроматографии на колонке Chiralpack-AD, элюируя с помощью смеси 85:15:0,2%, 2-пропанол:гексан/диэтиламин, и получают искомые соединения (83) и (84) соответственно.

ПРИМЕР 33

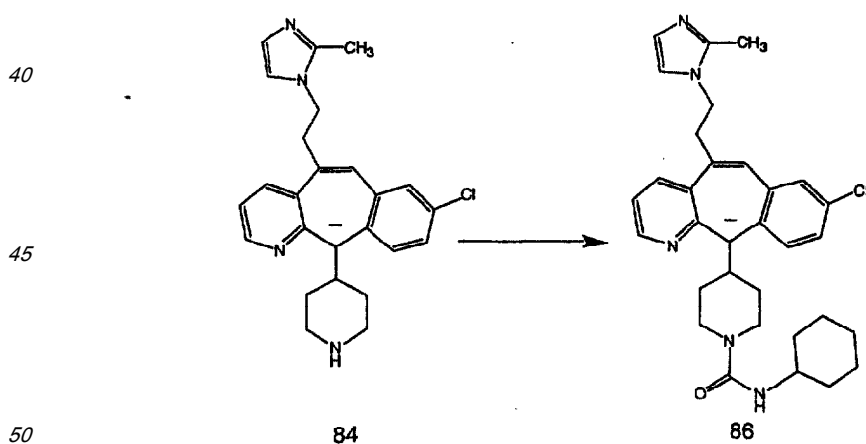
Получение соединения (85).



Соединение (83) вводят в реакцию таким же образом, как в Примере 27, и получают искомое соединение (85) в виде белого твердого вещества, т. пл. 122-129°C.

ПРИМЕР 34

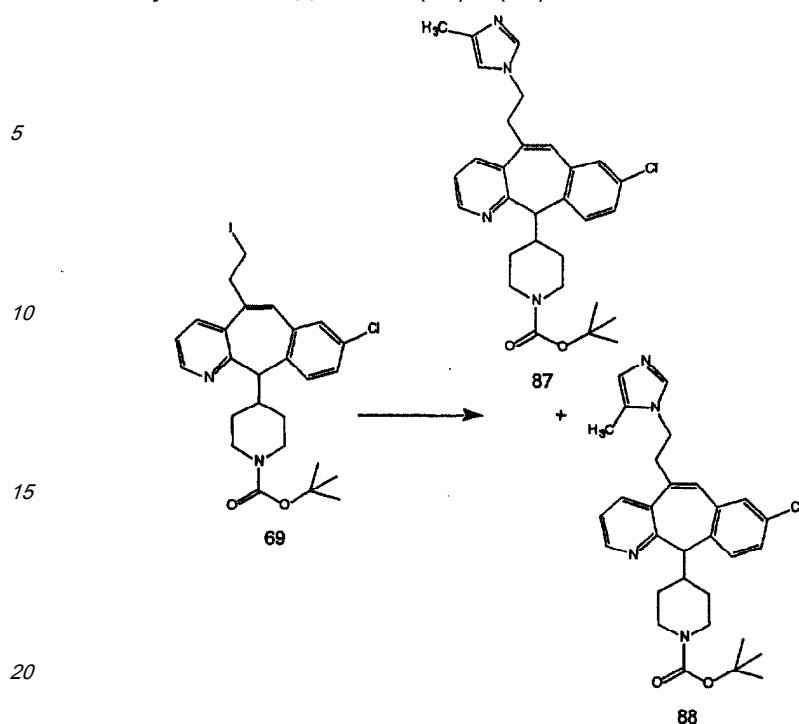
Получение соединения (86).



Соединение (84) вводят в реакцию таким же образом, как в Примере 27, и получают искомое соединение (86) в виде белого твердого вещества, т. пл. 118-133°C.

ПРИМЕР 35

Получение соединений (87) и (88).



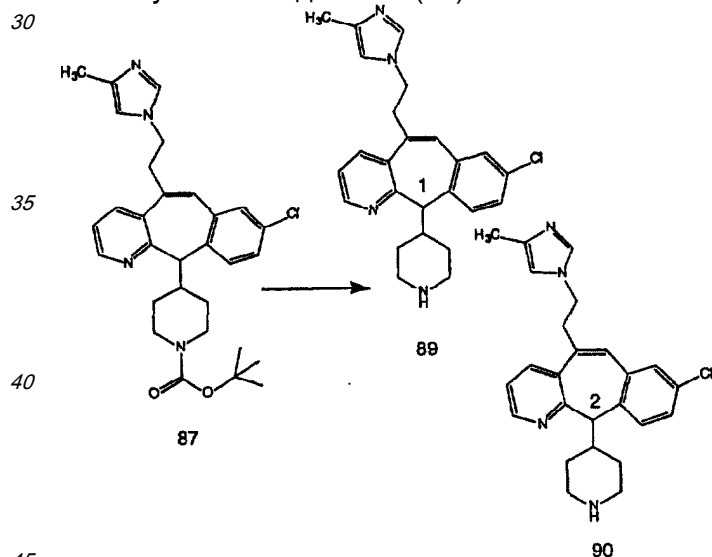
Соединение (69), полученное в Примере 19, вводят в реакцию таким же образом, как описано в Примере 21, заменяя имидазол на 4-метилимидазол, и получают смесь 4- и 5-замещенных имидазолов. После этого смесь (0,234 г, 0,45 ммоль) обрабатывают

25

триэтилхлоридом (Aldrich) (0,047 г, 0,17 ммоль) и разделяют с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя с помощью смеси 1: 6 этилацетат-ацетон, и получают чистые изомеры (87) и (88), т. пл. (88) 97-107°C (белое твердое вещество).

ПРИМЕР 36

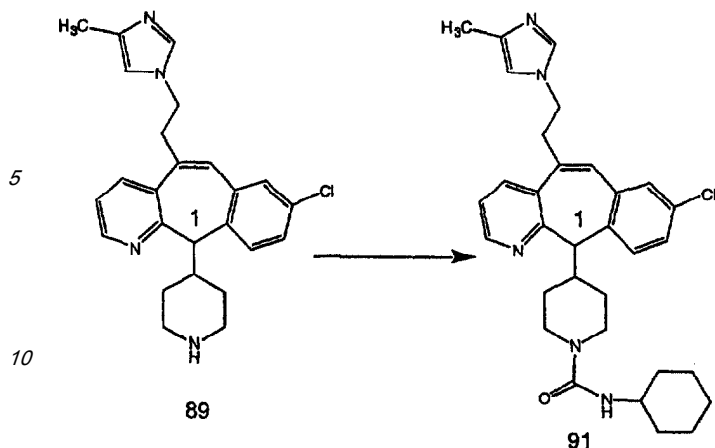
Получение соединения (89).



Соединение (87), полученное в Примере 35 (0,085 г, 0,16 ммоль), вводят в реакцию таким же образом, как описано в Примере 25. Полученную смесь энантиомеров затем разделяют с помощью препаративной хроматографии на колонке Chiralpack-AD, элюируя с помощью смеси 15-85% изопропанол - гексан с добавкой 0,2% диэтиламина, и получают энантиомеры 1 и 2 в виде не совсем белых твердых веществ.

ПРИМЕР 37

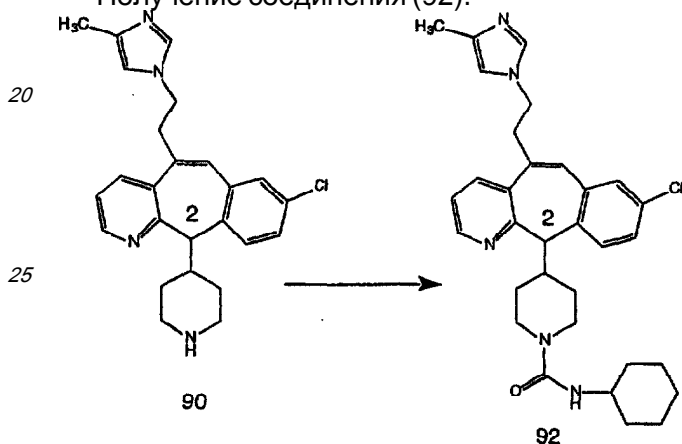
Получение соединения (91).



Этантиомерно чистое соединение (89), полученное в Примере 36 (0,02 г, 0,049 ммоль), вводят в реакцию способом, аналогичным использованному в Примере 27, и получают

ПРИМЕР 38

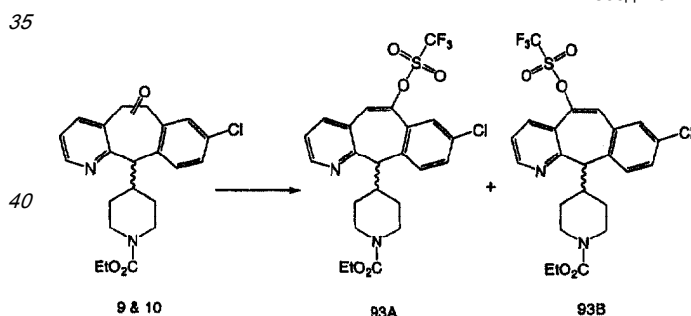
Получение соединения (92).



Этантиомерно чистое соединение (90), полученное в Примере 36 (0,023 г, 0,054 ммоль), вводят в реакцию способом, аналогичным использованному в Примере 27, и получают

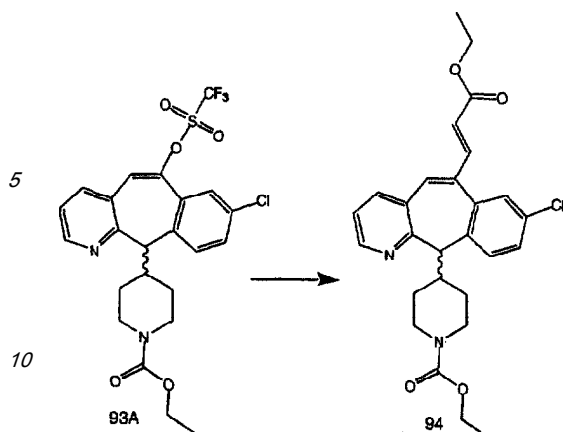
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 7

А Соединения (93А и В).



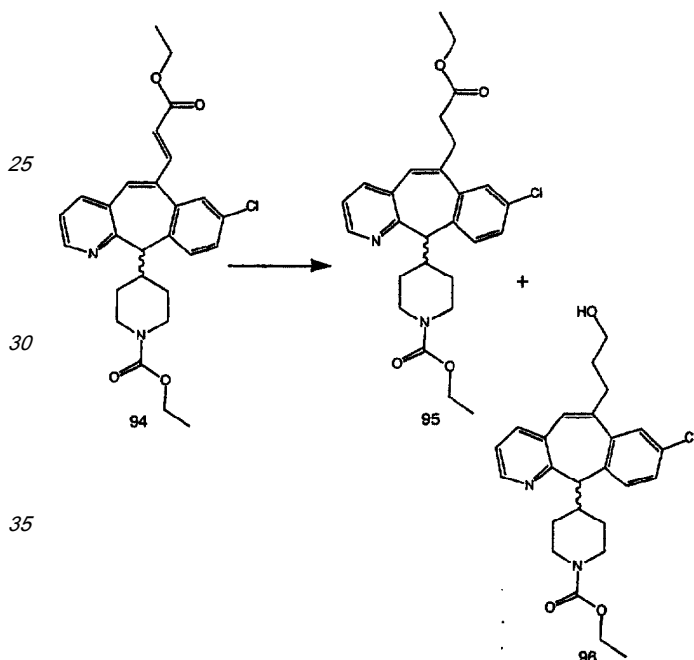
Смесь пиперазинов (9) и (10), полученную в Примере получения 1, стадия F, в THF при -78°C вводят в реакцию с LDA (1,1 экв.) и перемешивают в течение 1,5 ч. Смесь нагревают до -20°C и затем прибавляют N-фенилтрифторметансульфонимид (1,1 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем экстрагируют с помощью EtOAc и промывают с помощью H_2O . Сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Очистка и разделение с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем дает

В Получение соединения (94).



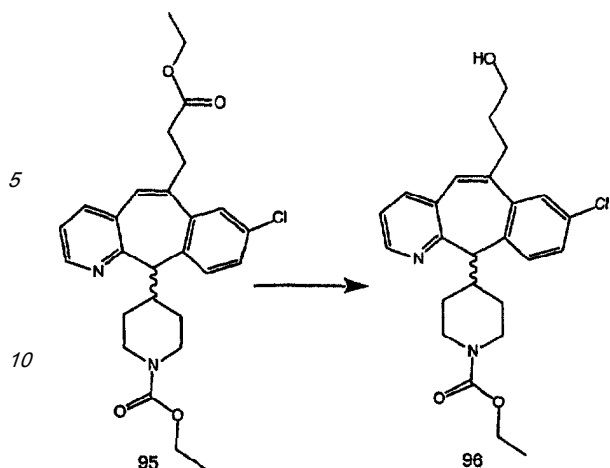
Полученное выше соединение (93A) растворяют в DMF. Последовательно прибавляют Et₃N (29 экв.), этилацетат (5,4 экв.), K₂CO₃ (5 экв.), Bu₄NBr (2 экв.) и ацетат палладия(II) (0,13 экв.). Смесь перемешивают и нагревают при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения смесь концентрируют и остаток растворяют в CH₂Cl₂ и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂/H₂O. Органический слой сушат над Na₂SO₄, а затем концентрируют и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с диоксидом кремния и получают искомое соединение (94).

С Получение соединения (95).



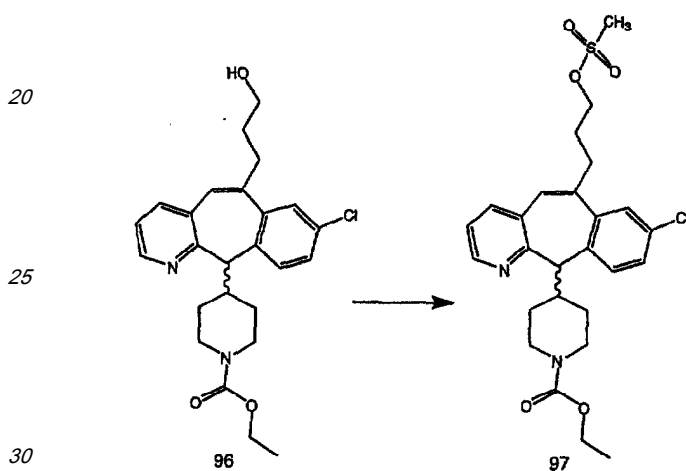
Соединение (94) растворяют в EtOH, охлаждают в бане со льдом и в течение 3 мин проводят реакцию с NaBH₄ (15 экв.). Затем прибавляют CuCl (2 экв.) и 2 ч перемешивают при комнатной температуре. Затем смесь фильтруют, концентрируют и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Промывают водой, затем рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в смесь искомого соединения (95) и гидроксисоединения (96).

Д Получение соединения (96).



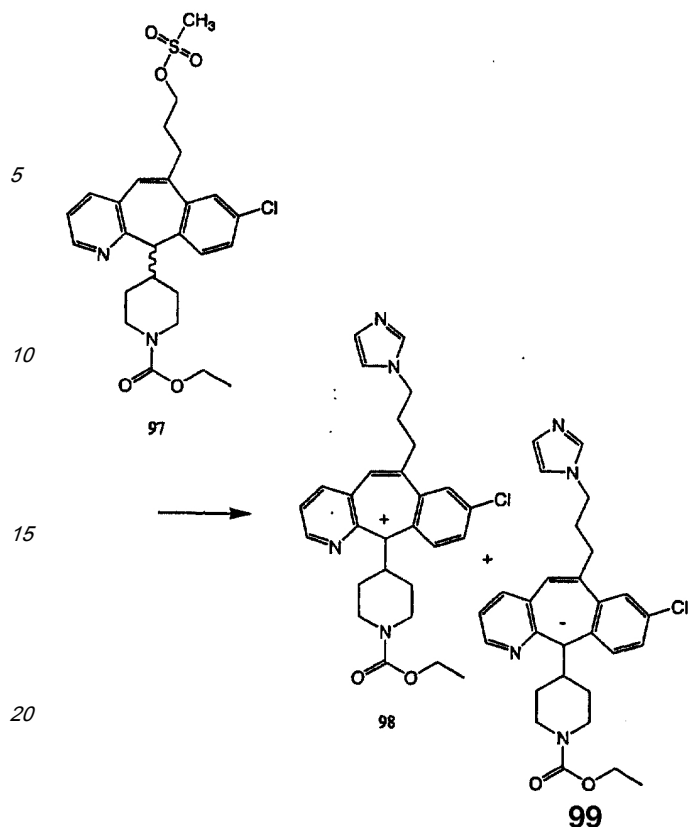
Соединение (95) вводят в реакцию с LiBH_4 (3 экв.) в THF при кипячении с обратным холодильником в течении 4 ч. Прибавляют EtOAc и смесь промывают с помощью Na_2CO_3 , затем сушат над Na_2SO_4 и концентрируют, получая искомое соединение (96).

Е Получение соединения (97).



Соединение (96) растворяют в CH_2Cl_2 , прибавляют Et_3N (3 экв.), а затем метансульфонилхлорид (1,5 экв.). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, разбавляют с помощью CH_2Cl_2 и промывают с помощью Na_2CO_3 . Сушат над Na_2SO_4 и концентрируют, получая искомое соединение (97).

Ф Соединения (98) и (99).



К раствору натриевой соли имидазола (Aldrich) в DMF прибавляют NaH (2 экв.).
 25 Перемешивают 15 мин, затем прибавляют соединение (97) (полученное выше) (1 экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют, а затем экстрагируют этилацетатом. Промывают с помощью Na_2CO_3 , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, а затем концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с диоксидом кремния. Последующее
 30 разделение чистых (+)-энантиомеров и чистых (-)-энантиомеров проводят на колонке Chiracel AD и получают искомые соединения (98) и (99).

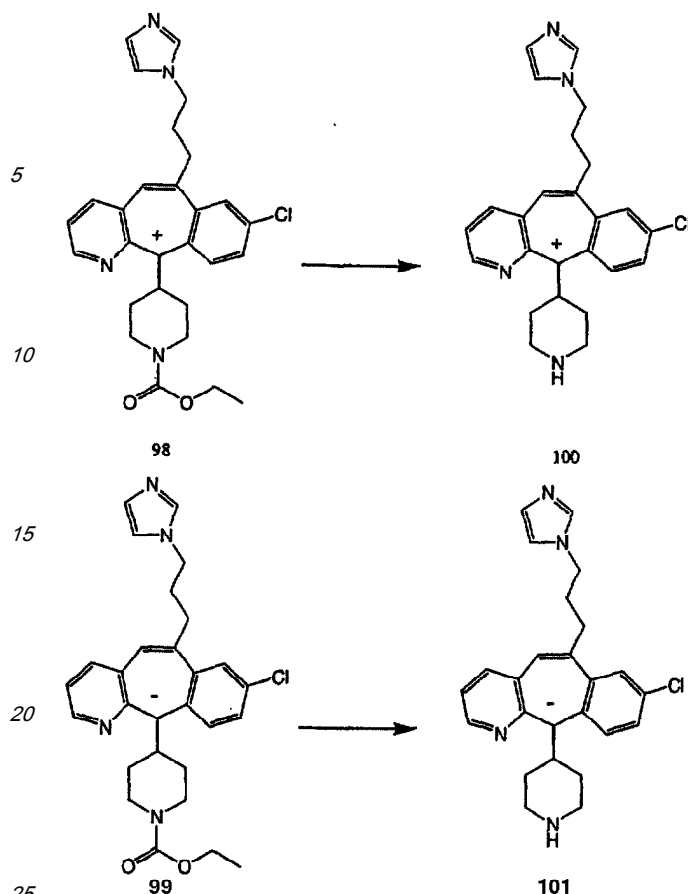
G Соединения (100) и (101).

35

40

45

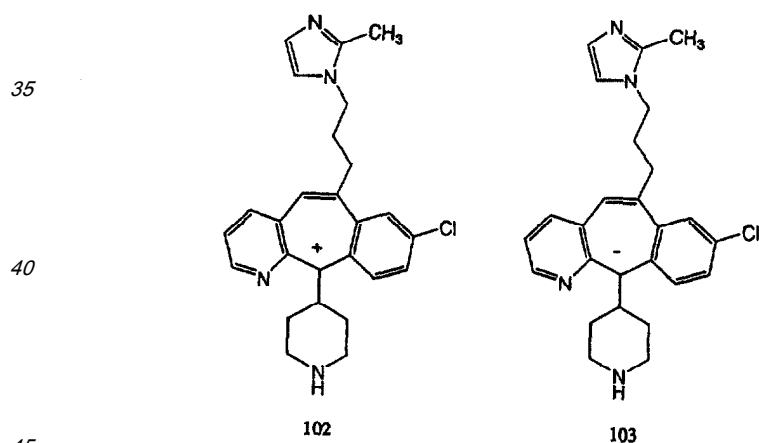
50



Соединения (98) и (99) по отдельности гидролизуют в их свободные амины путем проводимого в течение 5 ч кипячения с обратным холодильником в концентрированной HCl. Реакционные смеси по отдельности выливают на лед и подщелачивают с помощью NH₄OH. Затем растворы экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют, получая искомые соединения (100) и (101).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 8

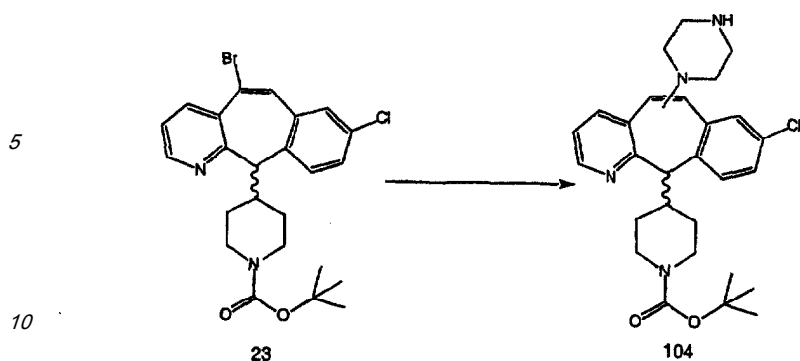
Получение соединений (102) и (103).



Способом, аналогичным описанному в Примере получения 7, стадии А - G, заменяя на стадии F натриевую соль имидазола на 2-метилимидазол, получают искомые соединения (102) и (103).

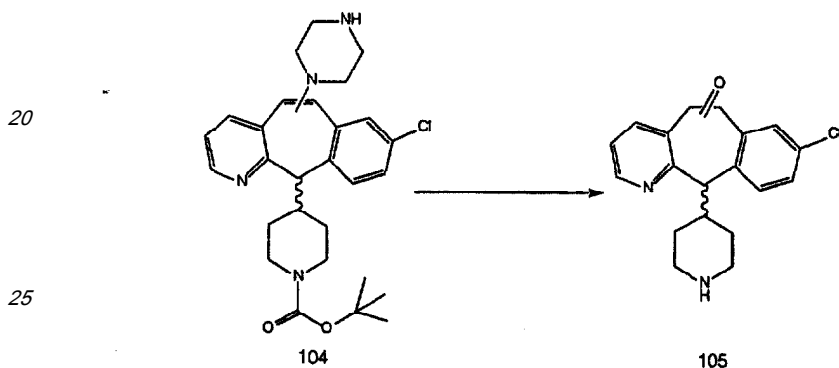
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 9

А Соединение (104).



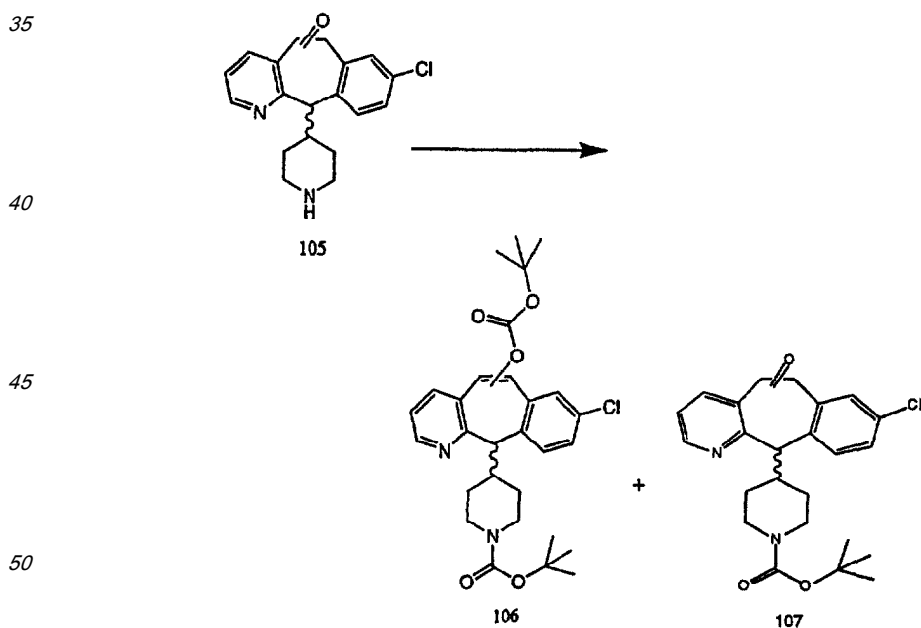
Соединение (23), полученное в Примере получения 4, вводят в реакцию с пиперазином таким же образом, как это описано в Примере получения 1, стадия Е, и получают искомое соединение (104).

В Получение соединения (105).



Полученное выше соединение (104) гидролизуют путем проводимого в течение ночи кипячения с обратным холодильником в 6 н. растворе HCl. Охлажденную реакционную смесь подщелачивают 50% мас./мас. раствором NaOH, а затем экстрагируют смесью 80% THF - EtOAc. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая искомое соединение (105).

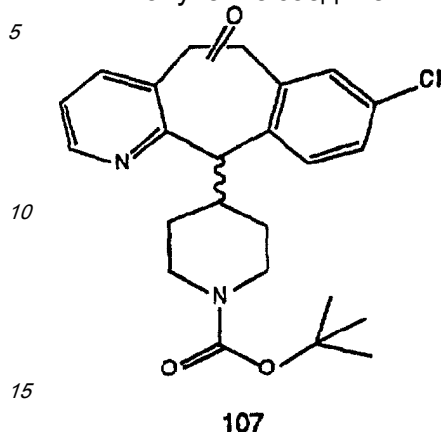
С Получение соединений (106) и (107).



Соединение (105) растворяют в смеси MeOH:H₂O состава 50:1, затем прибавляют ди-трет-бутилдикарбонат (2 экв.). Значение pH доводят до 9 и 4 ч перемешивают при

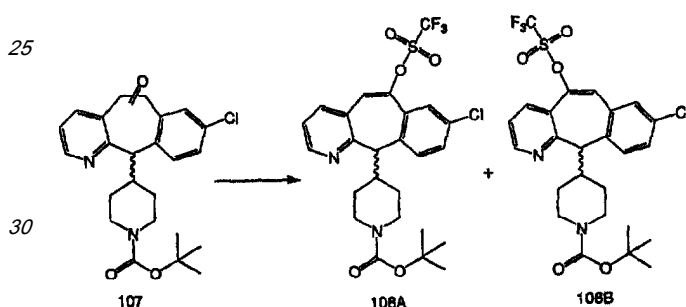
комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой промывают с помощью Na_2CO_3 , сушат, фильтруют и концентрируют досуха, получая смесь искомых соединений (106) и (107).

D Получение соединения (107).



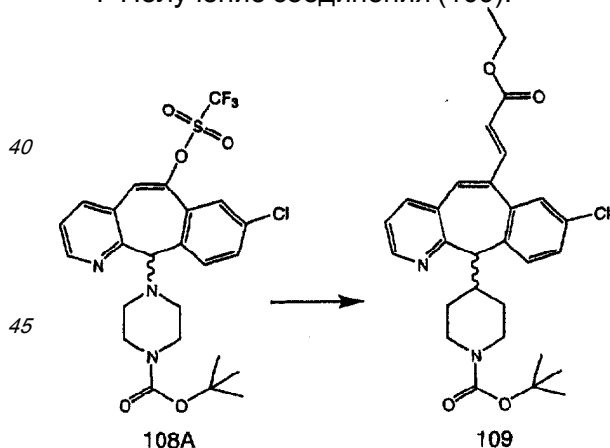
К смеси соединений (106) и (107), полученных выше на стадии С, в 80% $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ при комнатной температуре прибавляют карбонат цезия (2 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Затем смесь концентрируют, экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , промывают с помощью H_2O , сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха, получая искомое соединение (107).

Е Получение соединений (108А и В).



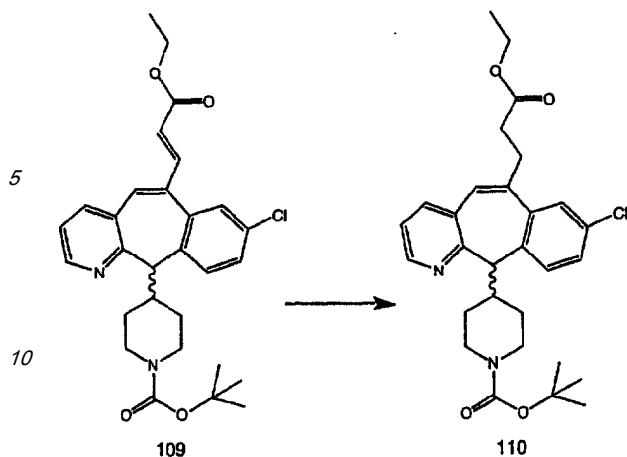
Соединение (107) вводят в реакцию с М-фенилтрифторметансульфонимидом способом, аналогичным описанному в Примере получения 7, стадия А, и получают искомые соединения (108А и 108В).

F Получение соединения (109).



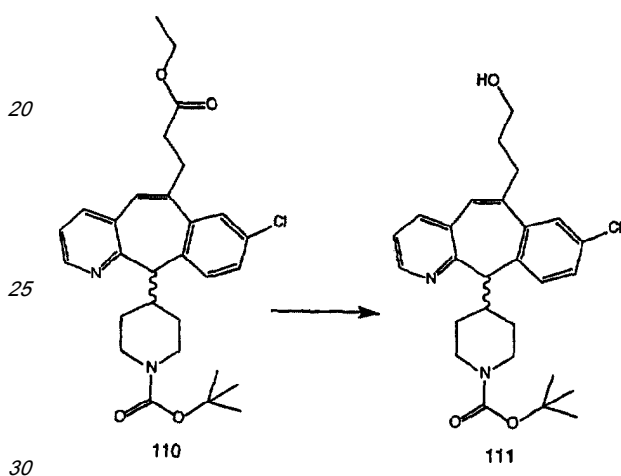
Соединение (108А) вводят в реакцию с этилакрилатом способом, аналогичным описанному в Примере получения 7, стадия В, и получают искомое соединение (109).

G Получение соединения (110).



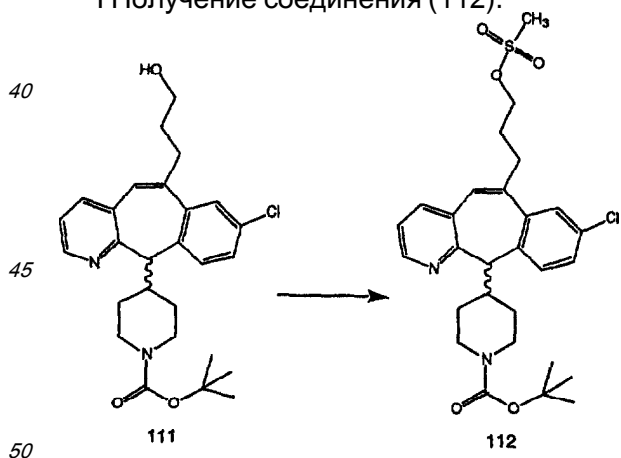
15 Соединение (109) вводят в реакцию с NaBH_4 и CuCl способом, аналогичным описанному в Примере получения 7, стадия С, и получают искомое соединение (110).

Н Получение соединения (111).



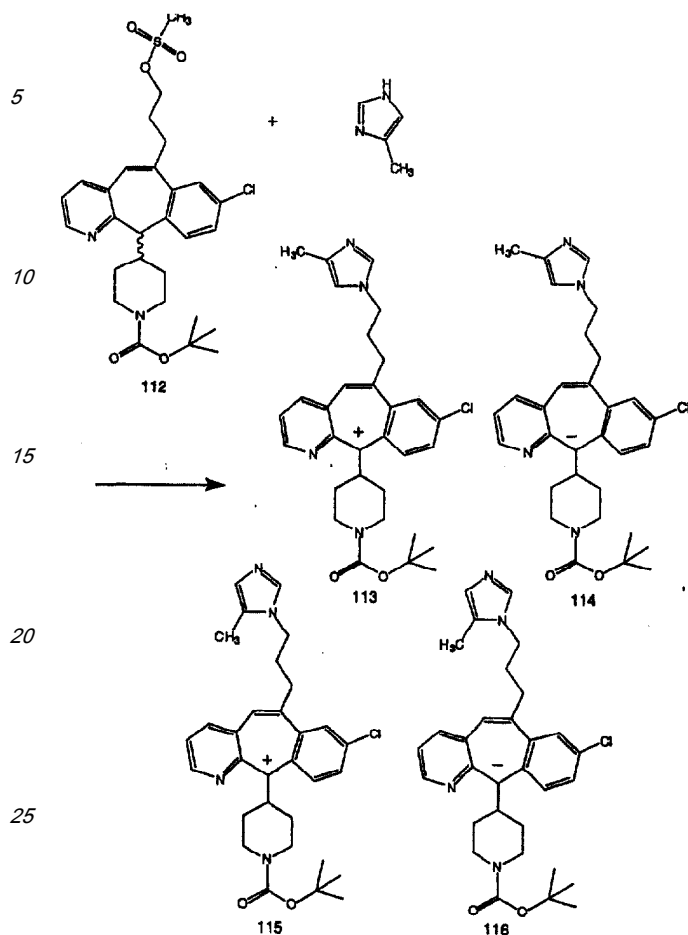
35 Соединение (110) растворяют в THF и затем прибавляют 1 M $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ (1 экв.) и 1,5 ч перемешивают при комнатной температуре. К смеси прибавляют H_2O и 15% раствор NaOH , а затем экстрагируют с помощью EtOAc. Реакционную смесь промывают рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке с диоксидом кремния с элюированием смесью 20% EtOAc/ CH_2Cl_2 дает искомое гидроксисоединение (111).

I Получение соединения (112).



Соединение (111) вводят в реакцию с метансульфонилхлоридом способом, аналогичным

описанному в Примере получения 7, стадия Е, и получают искомое соединение (112).
 J Получение соединений (113), (114), (115) и (116).

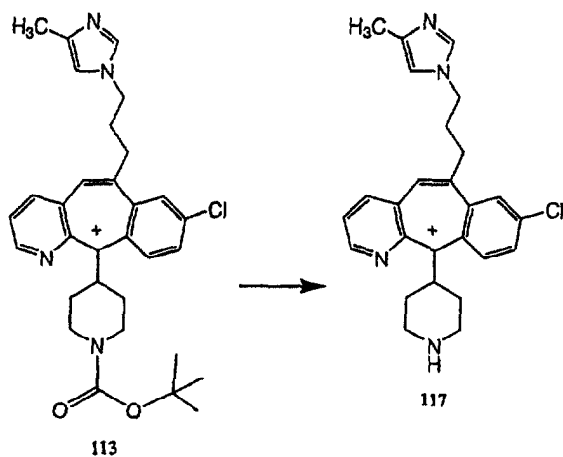


Соединение (112) вводят в реакцию способом, аналогичным описанному в Примере получения 7, стадия F, заменяя натриевую соль имидазола на 4-метилимидазол. Получают смесь (+, -)-4- и (+, -)-5-метилимидазолов. Смесь обрабатывают таким же образом, как описано в Примере 11, и получают чистые стереоизомеры (113), (114), (115) и (116).

К Получение соединений (117) и (118).

5

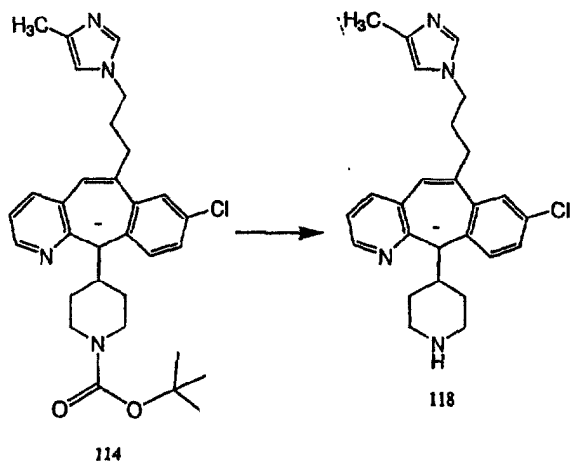
10



15

20

25



30

Соединения (113) и (114) гидролизуют в их свободные амины путем перемешивания в смеси HCl/диоксан в течение 4 ч. Затем смеси концентрируют досуха и получают искомые соединения (117) и (118).

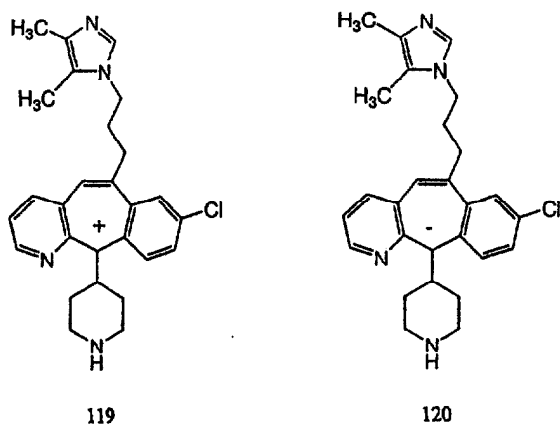
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 10

Соединения (119) и (120).

35

40

45

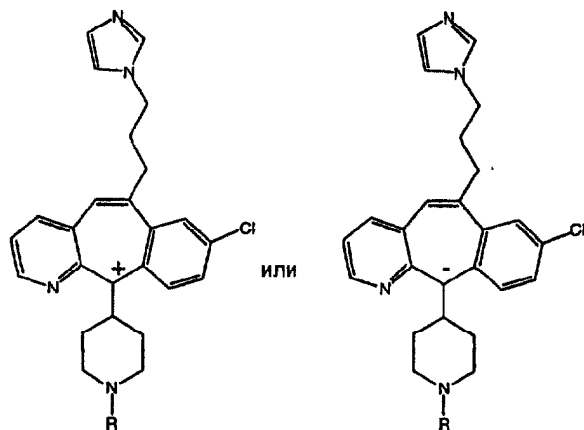


Способом, аналогичным описанному в Примере получения 9, стадии А - К, используя 4,5-диметилимидазол на стадии J, получают искомые соединения (119) и (120).

ПРИМЕРЫ 39-45

50

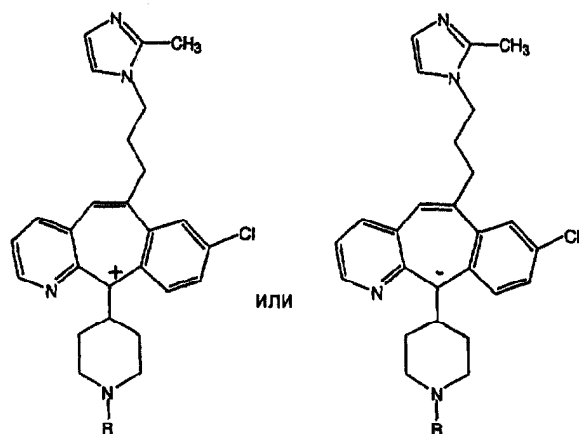
Соединения (100) или (101), полученные в Примере получения 7, вводят в реакцию таким же образом, как описано в Примере 13, используя соответствующий изоцианат или хлорформиат, и получают следующие соединения:



Пример	R =	Соединение №:
39		(121) и (122)
40		(123) и (124)
41		(125) и (126)
42		(127) и (128)
43		(129) и (130)
44		(131) и (132)
45		(133) и (134)

ПРИМЕРЫ 46 -51

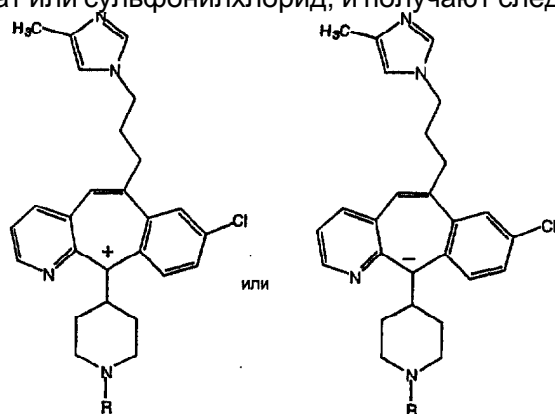
Соединения (102) или (103), полученные в Примере получения 8, вводят в реакцию таким же образом, как описано в Примере 13, используя соответствующий изоцианат или хлорформиат, и получают следующие соединения:

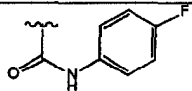
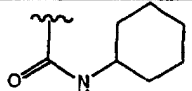
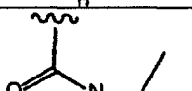
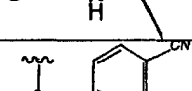
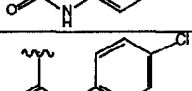
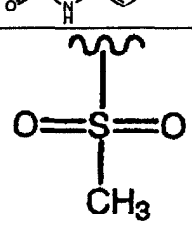
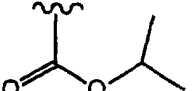
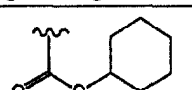


Пример	R =	Соединение №:
46		(135) и (136)
47		(137) и (138)
48		(139) и (140)
49		(141) и (142)
50		(143) и (144)
51		(145) и (146)

ПРИМЕРЫ 52 -59

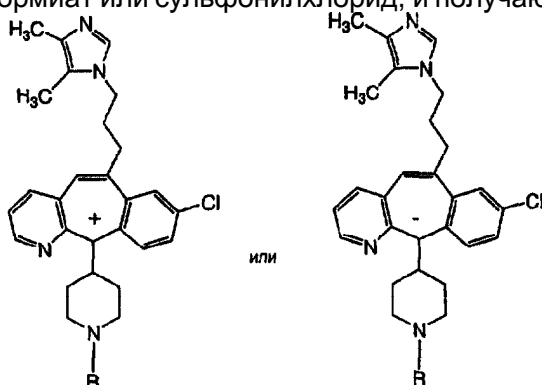
Соединения (117) или (118), полученные в Примере получения 9, вводят в реакцию таким же образом, как описано в Примере 13, используя соответствующий изоцианат, хлорформат или сульфонилхлорид, и получают следующие соединения:



Пример	R =	Соединение №:
52		(147) и (148)
53		(149) и (150)
54		(151) и (152)
55		(152) и (154)
56		(155) и (156)
57		(157) и (158)
58		(159) и (160)
59		(161) и (162)

ПРИМЕРЫ 60-69

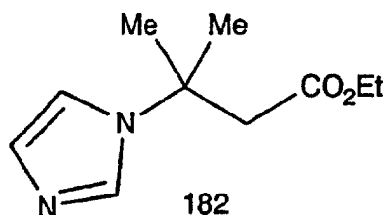
Соединения (119) или (120), полученные в Примере получения 10, вводят в реакцию таким же образом, как описано в Примере 13, используя соответствующий изоцианат, хлорформиат или сульфонилхлорид, и получают следующие соединения:



Пример	R =	Соединение №:
60		(163) и (164)
61		(165) и (166)
62		(167) и (168)
63		(169) и (170)
64		(171)
65		(172) и (173)
66		(174) и (175)
67		(176) и (177)
68		(178) и (179)
69		(180) и (181)

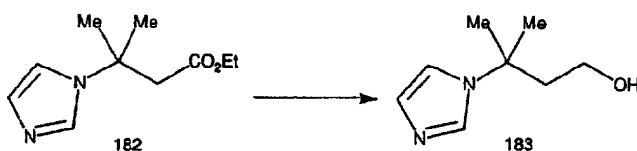
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 11

А Получение соединения (182).



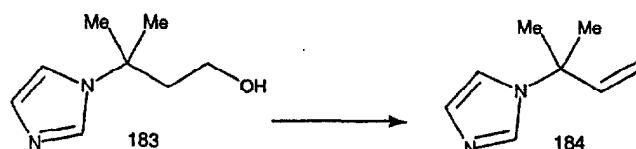
Этил-2,2-диметилакрилат (50,0 г, 2,0 экв.) при 90°C в течение 48 ч перемешивают с имидазолом (13,28 г, 200 ммоль). Полученный раствор охлаждают, разбавляют помощью 300 мл смеси H₂O - CH₂Cl₂ (1:1) и разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (2 x 75 мл) и объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенную смесь очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 10% раствора MeOH в CH₂Cl₂ в качестве элюента и получают чистый продукт в виде прозрачного масла. МСХИ: МН⁺ = 197.

В Получение соединения (183).

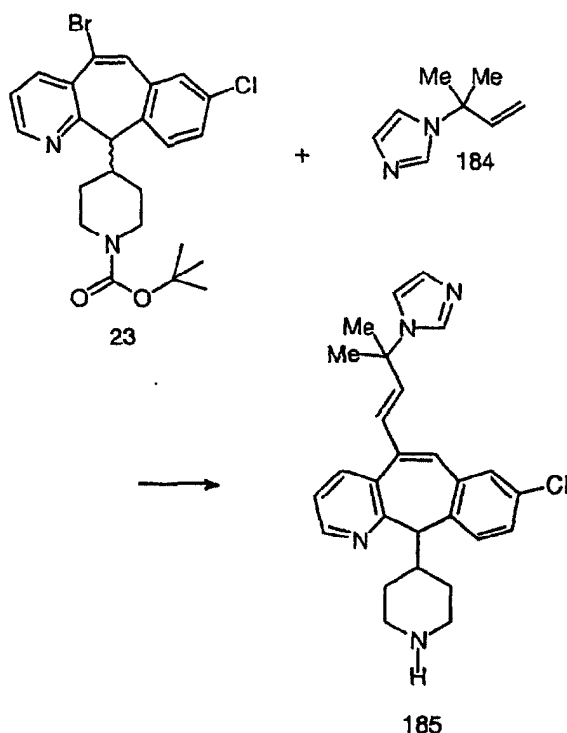


Раствор соединения, полученного в Примере получения 11, стадия А (10,0 г, 50,96 ммоль), обрабатывают с помощью LiAlH_4 (51 мл, 1 М раствор в эфире, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, а затем реакцию останавливают, по каплям прибавляя насыщенный раствор Na_2SO_4 (примерно 3,0 мл). Полученную взвесь сушат над Na_2SO_4 (твердым), разбавляют с помощью EtOAc (100 мл) и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют и получают неочищенный продукт, который используют без дополнительной очистки. МСХИ: $\text{MH}^+ = 155$.

С Получение соединения (184).



В течение 15 мин йод (3,83 г, 1,2 экв.) порциями прибавляют к раствору PH_3P (3,95 г, 1,2 экв.) и имидзола (1,02 г, 1,2 экв.) в CH_2Cl_2 (30 мл), а затем прибавляют раствор соединения, полученного в Примере получения 11, стадия В (3,83 г, 12,56 ммоль), в CH_2Cl_2 (10 мл). Полученный раствор перемешивают в течение 1 ч, а затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в THF (100 мл), обрабатывают с помощью KOt-Bu (4,51 г, 3,2 экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой (100 мл) и CH_2Cl_2 (100 мл), разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием в качестве элюентов неразбавленного EtOAc , затем 5% раствора MeOH в EtOAc и получают бледно-желтое масло (184). МСХИ: $\text{MH}^+ = 137$.



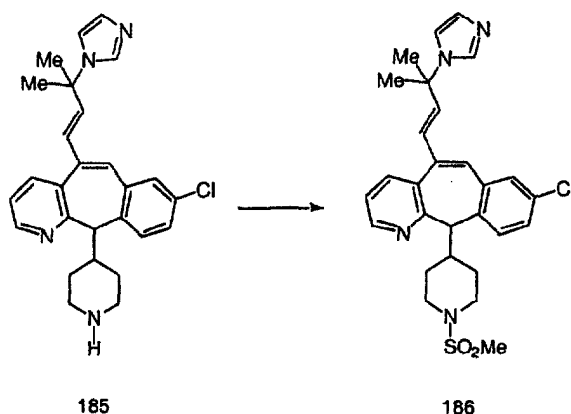
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,023 г, 10 мол.%) прибавляют к раствору соединения (184), полученного в Примере получения 11, стадия С (0,30 г, 2,0 экв.), соединения (23) (0,50 г, 1,02 ммоль), Bu_4NBr (0,66 г, 2,0 экв.), TEA (2,84 мл, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (0,70 г, 5,0 экв.) в DMF (10 мл). Полученный раствор 48 ч нагревают при 100°C, охлаждают до комнатной температуры и

концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (50 мл) и CH_2Cl_2 (50 мл), разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (2 x 25 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме.

Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с использованием 8% раствора MeOH в CH_2Cl_2 в качестве элюента и получают смесь состава 4:1 соединения (184) и продукта сочетания (185). Эту смесь (0,27 г) в течение 1,5 ч перемешивают в CH_2Cl_2 :TFA (7,0 мл, 5:2). Неочищенный продукт концентрируют при пониженном давлении, нейтрализуют с помощью NaOH (1 н. раствор) и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 15% (10% NH_4OH в MeOH) раствора в CH_2Cl_2 в качестве элюента и получают искомое соединение (185) в виде желтовато-коричневого твердого вещества. МСХИ: $\text{MH}^+ = 445$.

ПРИМЕР 70

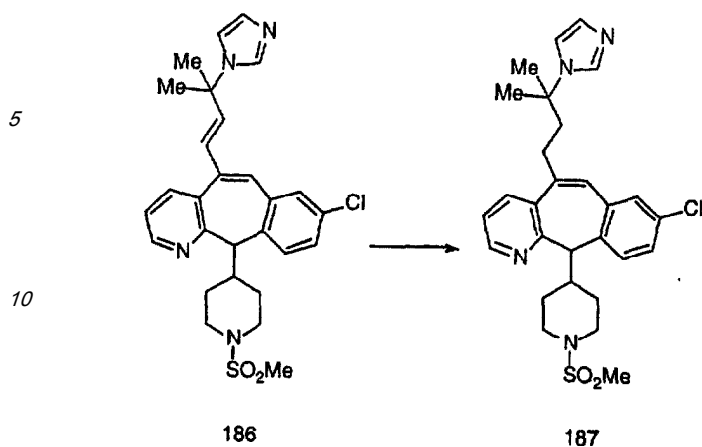
Получение соединения (186).



Метансульфонилхлорид (0,005 мл, 1,3 экв.) прибавляют к раствору соединения (185), полученного в Примере получения 11, стадия D (0,02 г, 0,045 ммоль), и TEA (0,010 мл, 1,5 экв.) в CH_2Cl_2 (1 мл). Полученный раствор 12 ч перемешивают при комнатной температуре и разбавляют насыщенным раствором NaHCO_3 (5 мл), разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3x10 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 8% (10% NH_4OH в MeOH) раствора в CH_2Cl_2 в качестве элюента и получают искомое соединение (186) в виде желтовато-коричневого твердого вещества, т. пл. 124-129°C. ЖХМС: $\text{MH}^+ = 523$.

ПРИМЕР 71

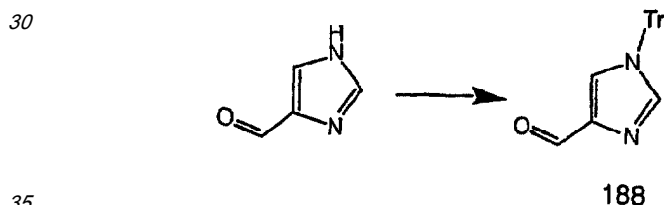
Получение соединения (187).



15 рTosNHNH₂ (0,085 г, 3 экв.) прибавляют к раствору соединения (186), полученного в Примере 70 (0,08 г, 0,0153 ммоль), и DBU (0,11 мл, 5,0 экв.) в толуоле (5 мл) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником. После этого каждые 2 ч в течение 6 ч раствор охлаждают и прибавляют дополнительное количество рTosNHNH₂ (3 экв.) и раствор кипятят с обратным холодильником. После кипячения с обратным холодильником в течение 2 ч после прибавления последней порции раствор охлаждают, разбавляют с помощью CH₂Cl₂ (25 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (3 x 20 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенную реакционную смесь очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 5% (10% NKtOH в MeOH) раствора в CH₂Cl₂ в качестве элюента и получают искомое соединение (187) в виде желтовато-коричневого твердого вещества, т. пл. 112-116°C. ЖХМС: МН⁺ = 525.

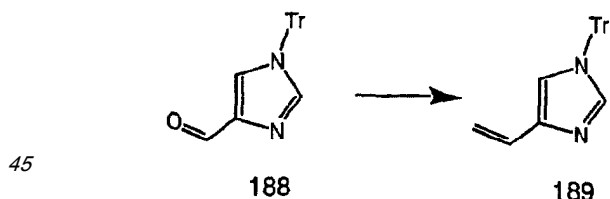
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 12

А Получение соединения (188).



35 Описанное в литературе соединение, 1H-имидозол-4-карбальдегид, тритилируют в соответствии с описанной в литературе методикой: Kelley, et al.: J. Med. Chem. 20(5), (1977), 721, и получают искомое соединение (188).

В Получение соединения (189).



45 nBuLi (2,00 мл, 2,2 экв., 1,7 М раствор в гексанах) по каплям прибавляют к PH₃PCH₃Br (1,4 г, 2,3 экв.) в THF (10 мл). Полученный оранжевый раствор 30 мин перемешивают при комнатной температуре, а затем охлаждают до -78°C и прибавляют содержащий тритильную защитную группу 1(3)H-имидазол-4-карбальдегид (0,50 г, 1,48 ммоль) в THF (7,0 мл). Полученный раствор медленно нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакцию останавливают путем прибавления воды (20 мл) и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушат над

Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 45% раствора гексанов в EtOAc в качестве элюента и получают искомое соединение (189) в виде белого твердого вещества.

С. Получение соединения (190).

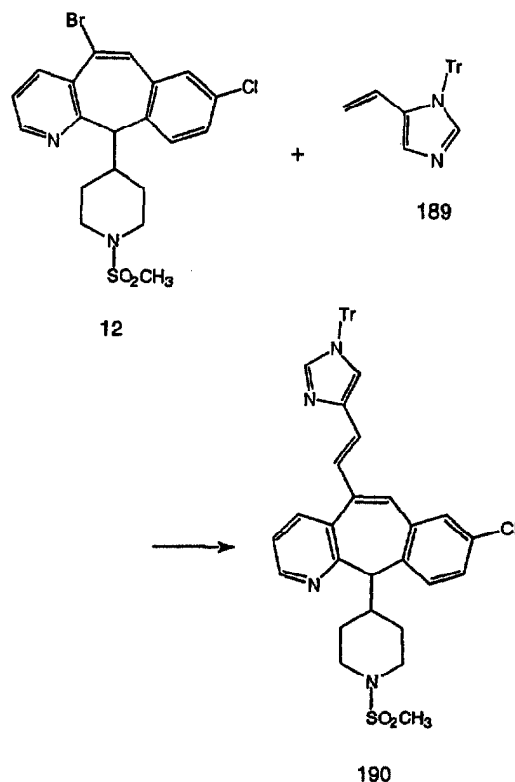
5

10

15

20

25



30

35

Pd(OAc)₂ (0,021 г, 0,10 экв.) прибавляют к раствору соединения (12), полученного в Примере получения 2, стадия В (0,44 г, 0,95 ммоль), соединения (189), полученного в Примере получения 12, стадия В (0,32 г, 1,0 экв.), Cu₄NBr (0,61 г, 2,0 экв.) и K₂CO₃ (0,66 г, 5,0 экв.) в DMF (8,0 мл). Полученный раствор нагревают при 100°C в течение ночи, охлаждают и концентрируют при пониженном давлении. Остаток разбавляют водой (50 мл) и CH₂Cl₂ (50 мл), разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 100% CH₂Cl₂ в качестве элюента. ЖХМС: 723 (MН⁺).

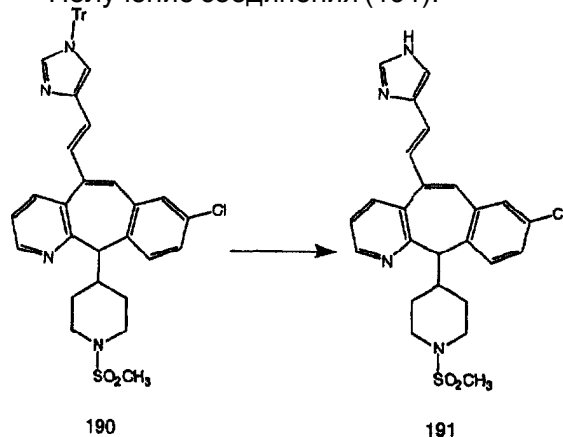
ПРИМЕР 72

Получение соединения (191).

40

45

50

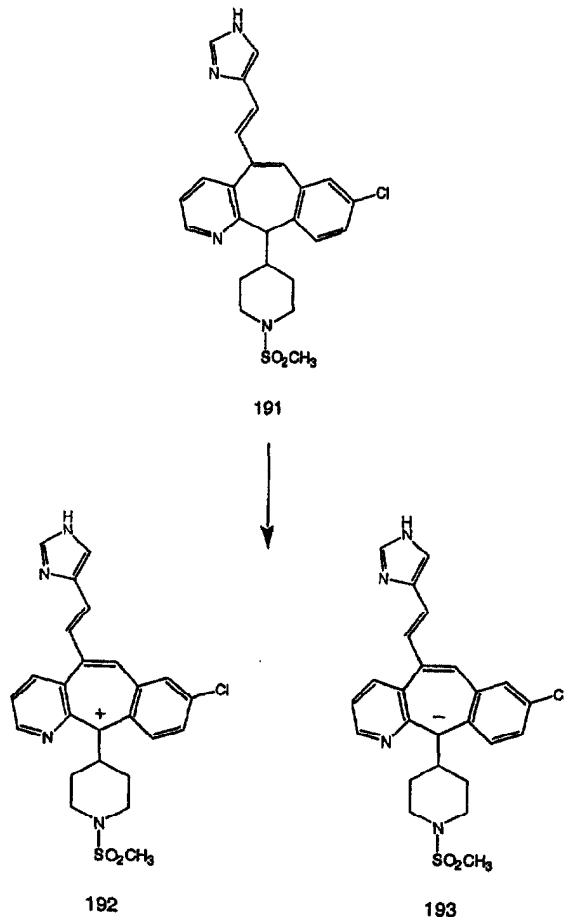


К раствору соединения, полученного в Примере получения 12, стадия С (1,43 г, 1,97 ммоль), в воде (70 мл) прибавляют AcOH (70 мл). Полученный раствор 2 ч кипятят с

обратным холодильником, охлаждают до комнатной температуры и нейтрализуют, по каплям прибавляя 50% (мас./мас.) раствор NaOH. Затем раствор экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3 x 200 мл) и объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 10% (10% NH_4OH в MeOH) раствора в CH_2Cl_2 в качестве элюента, т.пл. 190°C . ЖХМС: $\text{MH}^+ = 483$.

ПРИМЕР 73

Получение соединений (192) и (193).



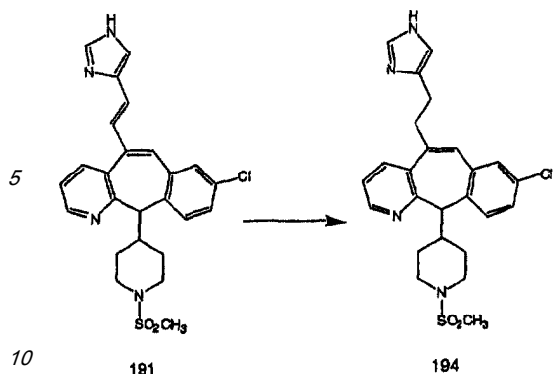
Соединение (191), полученное в Примере 72, разделяют на индивидуальные (+)- и (-)-энантиомеры с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ChiralPak AD, элюируя с помощью смеси 70:30 гексаны:iPrOH, содержащей 0,2% диэтиламина.

Соединение (192): МС ББА: $\text{MH}^+ = 481$; т. пл. = $109-112^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +398^\circ$ (2,0 мг в 2,0 мл MeOH).

Соединение (193): МС ББА: $\text{MH}^+ = 481$; т. пл. = $126-129^\circ\text{C}$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -367^\circ$ (2,0 мг в 2,0 мл MeOH).

ПРИМЕР 74

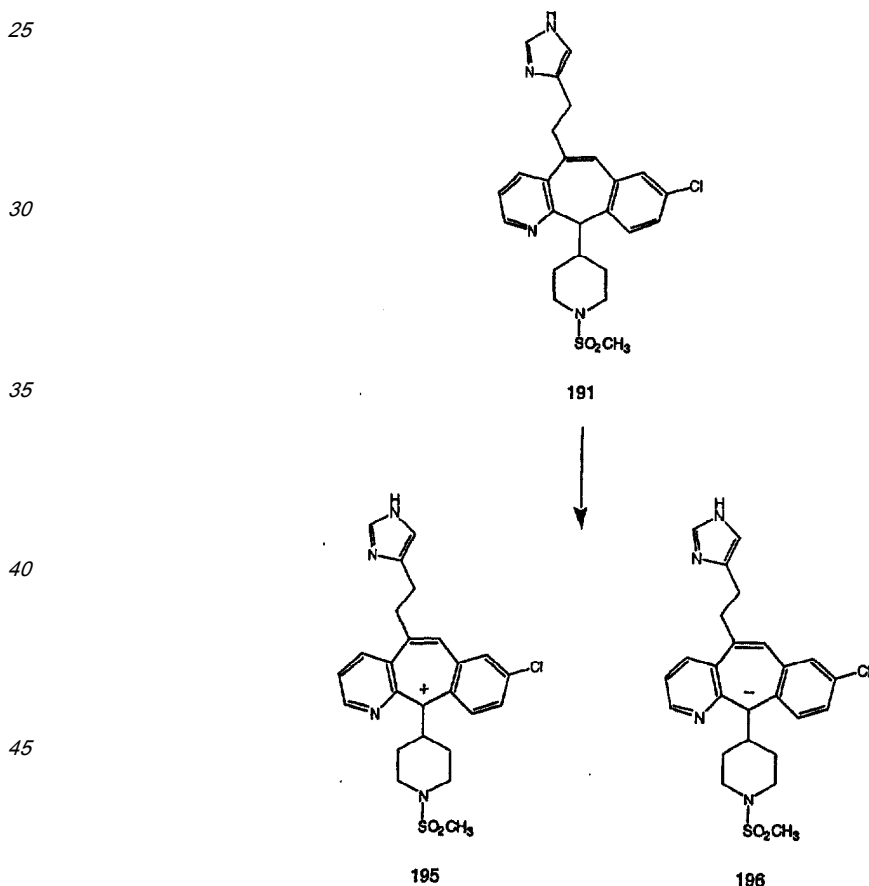
Получение соединения (194).



Соединение (191), полученное в Примере 72, растворяют в толуоле (50 мл) и прибавляют DBU (0,26 мл, 5,0 экв.) и pTosNHNH₂ (0,33 г, 3,3 экв.). Полученный раствор 2,5 ч кипятят с обратным холодильником, а затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют дополнительное количество pTosNHNH₂ (0,33 г, 3,3 экв.). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником еще 2 ч и охлаждают до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляют насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 5% (10% NH₄OH в MeOH) раствора в CH₂Cl₂ в качестве элюента и получают чистый продукт (194), т. пл. 158-162°C. ЖХМС: МН⁺ = 483.

ПРИМЕР 75

Получение соединений (195) и (196).



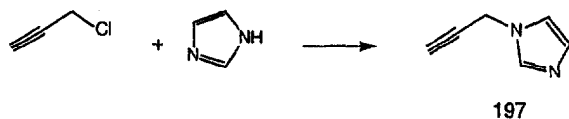
Способом, аналогичным описанному в Примере 73 выше, разделяют следующие энантиомеры:

Соединение (195): ЖХМС: МН⁺ = 483; т. пл. = 129-131°C; $[\alpha]_D^{20} = +134^\circ$ (2,0 мг в 2,0 мл MeOH).

Соединение (196): ЖХМС: $MH^+ = 483$; т. пл. $= 125-126^\circ C$; $[\alpha]_D^{20} = -105^\circ$ (2,0 мг в 2,0 мл MeOH).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13

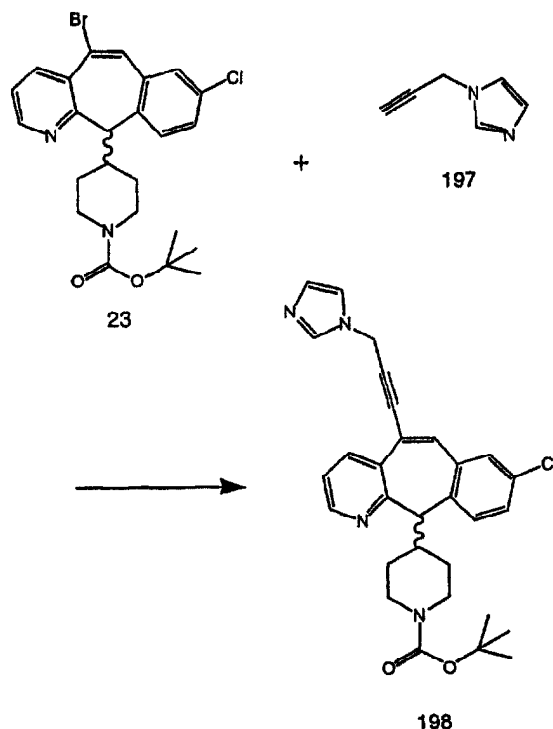
Получение соединения (197).



Имидазол (2,50 г, 36,72 ммоль) и основной оксид алюминия (15 г) смешивают и встряхивают 15 мин, а затем прибавляют пропаргилхлорид (2,66 мл, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивают 84 ч и суспендируют в EtOAc. Взвесь фильтруют и фильтрат промывают с помощью H_2O и рассола и сушат над Na_2SO_4 . Раствор фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, получая прозрачное масло.

ПРИМЕР 76

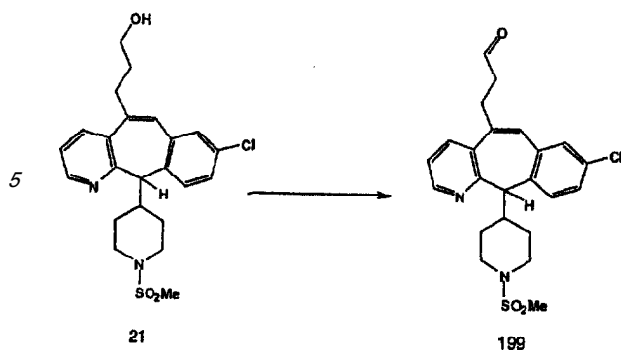
Получение соединения (198).



Раствор соединения (23) (0,50 г, 1,02 ммоль) и соединения (197), полученного в Примере получения 13 (0,22 г, 2,0 экв.), в TEA (3,0 мл) и пиридине (0,5 мл) дезоксигенируют 15 мин, а затем прибавляют $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,018 г, 2,5 мол.%) и CuI (0,002 г, 1,0 мол.%). Полученный раствор нагревают в течение 48 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют с помощью H_2O и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 8% раствора MeOH в CH_2Cl_2 в качестве элюента, т. пл. $109-112^\circ C$. ЖХМС: 515(MH^+).

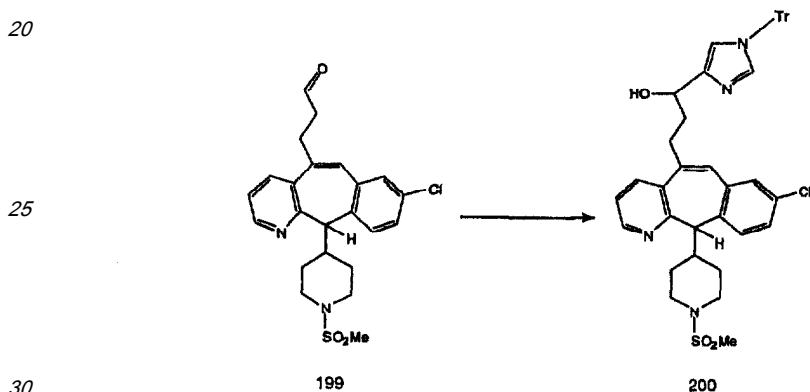
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 14

А Получение соединения (199).



10 Соединение (21), полученное в Примере получения 3, стадия С (2,83 г, 6,37 ммоль), растворяют в 120 мл дихлорметана и 0,16 мл деионизированной воды. При температуре окружающей среды прибавляют перйодинан Десса-Мартина (3,85 г, 9 ммоль) в виде
 15 твердого вещества и реакционную смесь перемешивают 4 ч. Затем прибавляют 20% раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (50 мл) и перемешивают 15 мин. Слои разделяют и дихлорметановый слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают, получая искомый продукт (199). МС ББА: 445 (MH^+).

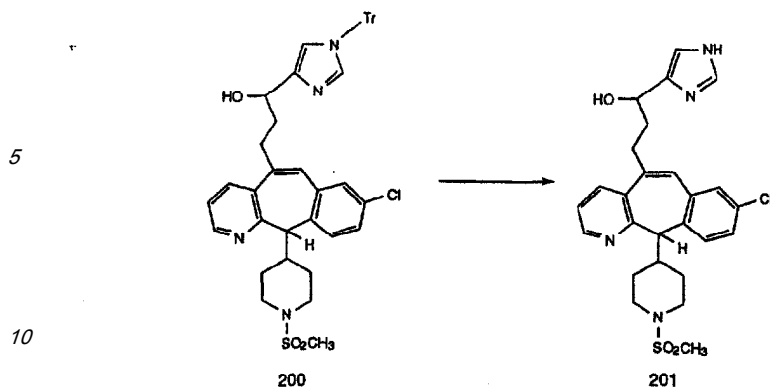
В Получение соединения (200).



4-Йод-1-трителимидазол (полученный по описанной в литературе методике: Kirk, Kenneth L. J. Heterocycl. Chem.; EN; 22; 1985; 57 -59) (0,48 г, 1,1 ммоль) растворяют в 5 мл дихлорметана в атмосфере сухого азота. Прибавляют этилмагнийбромид (0,36 мл) и реакционную смесь перемешивают. Через 30 мин соединение (199) (0,44 г, 1 ммоль)
 35 растворяют в 5 мл дихлорметана и при перемешивании прибавляют к реакционной смеси. После перемешивания в течение 4 ч при температуре окружающей среды смесь промывают насыщенным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают, получая твердый остаток. Продукт хроматографируют на флэш-колонке с силикагелем с использованием этилацетата в качестве элюента и получают искомое
 40 соединение (200). МС ББА: 756 (MH^+).

ПРИМЕР 77

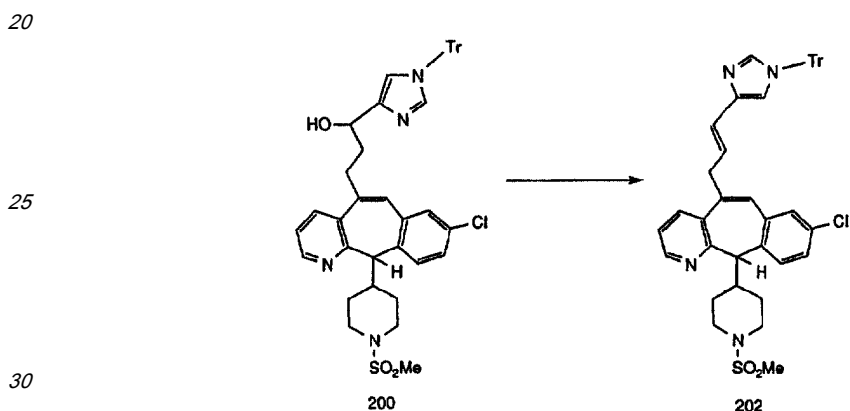
Получение соединения (201).



Соединение (200) (0,6 г) растворяют в 10 мл трифторуксусной кислоты и перемешивают при температуре окружающей среды. Через 7 ч реакционную смесь выпаривают досуха в вакууме и хроматографируют на силикагеле с использованием смеси 5% 2 н. раствор аммиака в метаноле/дихлорметан и получают искомое соединение (201). МС ББА: 514 (МН⁺).

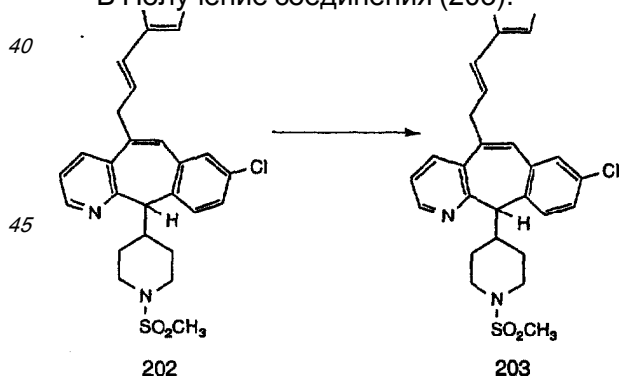
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 15

А Получение соединения (202).



Соединение (200) (0,5 г, 0,66 ммоль) растворяют в 5 мл дихлорметана. Прибавляют триэтиламин (0,14 мл, 0,99 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,062 мл, 0,79 ммоль) и реакционную смесь перемешивают 18 ч. Реакционную смесь прибавляют к рассолу и трижды экстрагируют дихлорметаном. Сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют досуха в вакууме, получая остаток, который хроматографируют на силикагеле с использованием этилацетата в качестве элюента и получают искомое соединение (202). МС ББА: 537 (МН⁺).

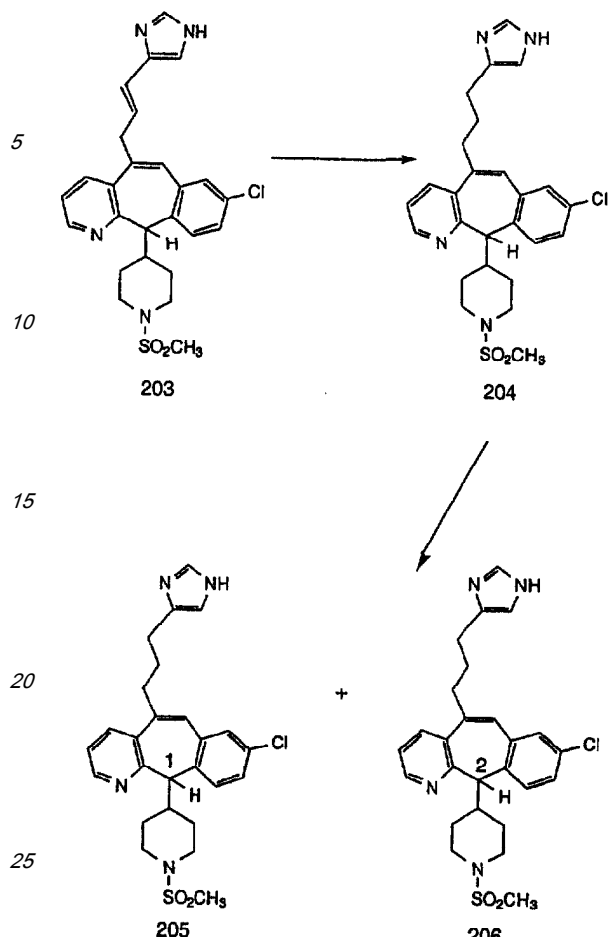
В Получение соединения (203).



У соединения (202) тритильную группу удаляют таким же образом, как в Примере 77, и получают искомое соединение (203). МС ББА: 495 (МН⁺).

ПРИМЕР 78

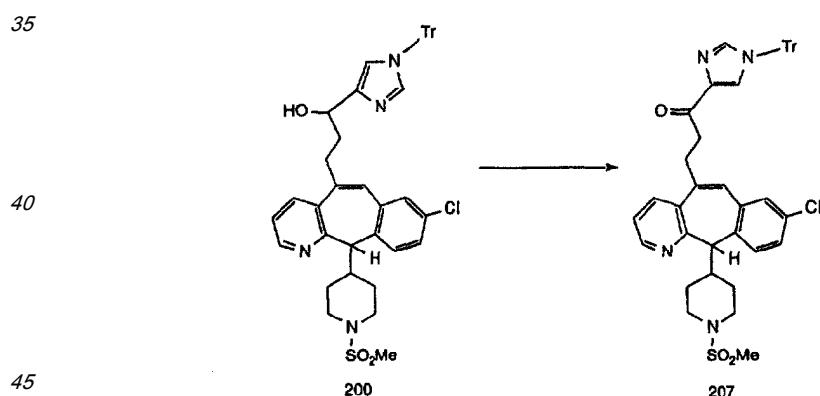
Получение соединений (205. 206).



Соединение (203) (77 мг) в течение 24 ч гидрируют над PtO_2 в этаноле в атмосфере водорода. После отфильтровывания катализатора и последующего выпаривания этанола и хроматографирования на колонке Chiral Technologies® AD для ВЭЖХ получают искомый продукт в виде двух чистых энантимеров (205) и (206). МС ББА: 497 (MH^+).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 16

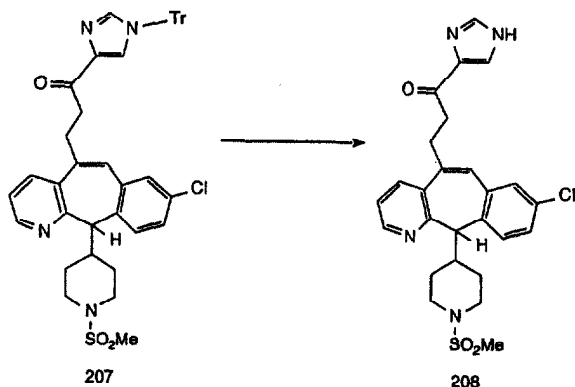
Получение соединения (207).



Соединение (200) (0,15 г, 0,198 ммоль) растворяют в 4 мл дихлорметана и 5 мкл деионизированной воды. Прибавляют периодинан Десса-Мартина (0,12 г, 0,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивают 4 ч. Прибавляют 5 мл 20% раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и реакционную смесь перемешивают еще 15 мин. Слои разделяют и дихлорметановый слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают, получая искомое соединение (207). МС ББА: 753 (MH^+).

ПРИМЕР 79

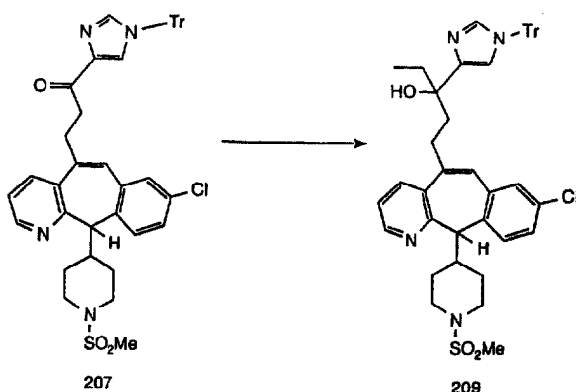
Получение соединения (208).



У соединения (207) тритильную группу удаляют таким же образом, как в Примере 77, и получают искомое соединение (208). МС ББА: 511 (МН⁺).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 17

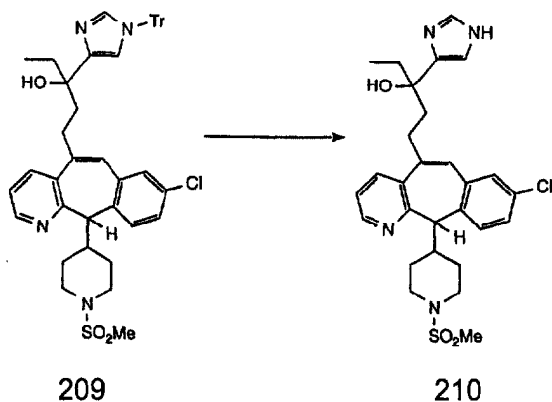
Получение соединения (209).



Соединение (207) (0,15 г, 0,2 ммоль) растворяют в 5 мл тетрагидрофурана. При температуре окружающей среды прибавляют этилмагнийбромид (0,1 мл, 3 М раствор в эфире) и перемешивают в атмосфере сухого азота. Через 2 ч прибавляют еще одну порцию этилмагнийбромида (0,1 мл, 3 М раствор в эфире). Через 4 ч реакционную смесь промывают насыщенным раствором хлорида аммония, сушат над сульфатом магния и выпаривают, получая искомое соединение (209). Продукт дополнительно очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с диоксидом кремния с элюированием смесью 50% этилацетат/гексаны. МС ББА: 783 (МН⁺).

ПРИМЕР 80

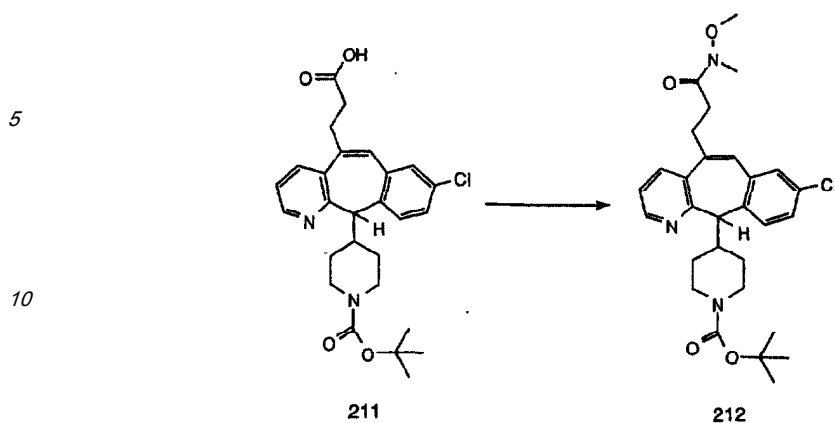
Получение соединения (210).



У соединения (209) тритильную группу удаляют таким же образом, как в Примере 77, и получают искомое соединение (210). МС ББА: 541 (МН⁺).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 18

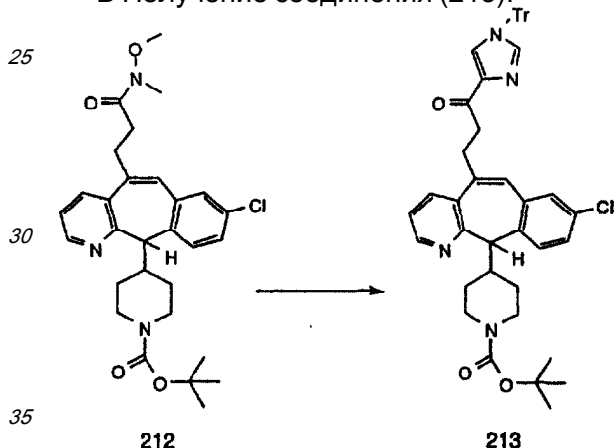
А Получение соединения (212).



15 Соединение (211) (14 г, 29 ммоль), полученное гидролизом с помощью NaOH соединения (20), полученного в Примере получения 3, стадия В, растворяют в 400 мл DMF. Прибавляют 1-3(-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид (8,3 г, 43 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (5,9 г, 43 ммоль), триэтиламин (40 мл) и N,O-диметилгидроксиламингидрохлорид (3,8 г, 40 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в атмосфере сухого азота при комнатной температуре. Через 24 часа реакционную смесь

20 выливают в рассол и продукт дважды экстрагируют этилацетатом. После сушки над сульфатом магния, фильтрования и хроматографирования на силикагеле с использованием смеси 10% этилацетат/гексаны получают искомое соединение (212).

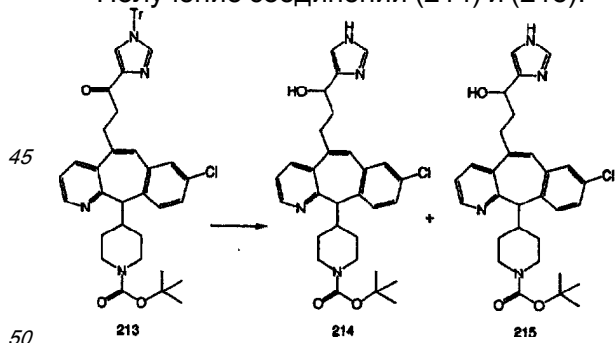
В Получение соединения (213).



Соединение (212) (0,53 г, 1,01 ммоль) обрабатывают так, как в Примере получения 14, стадия В, и после хроматографирования на силикагеле получают искомое соединение (213).

ПРИМЕР 81

Получение соединений (214) и (215).



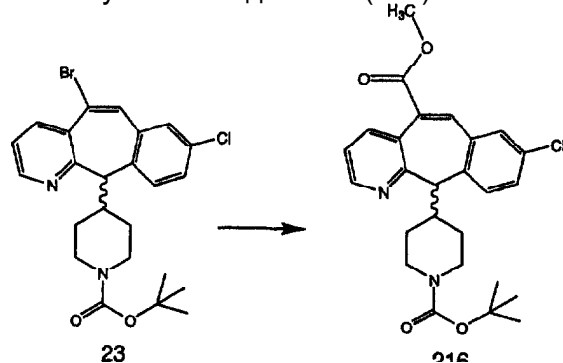
Соединение (213) (300 мг, 0,387 ммоль) растворяют в метаноле и при перемешивании порциями прибавляют борогидрид натрия (50 мг). Через 1 ч смесь прибавляют к 1 н. раствору HCl, а затем прибавляют 1 н. раствор NaOH и экстрагируют этилацетатом, получая неочищенный продукт, который в течение 5 ч обрабатывают неразбавленной

трифторуксусной кислотой и выпаривают досуха. Смесь растворяют в метаноле и в течение 1 ч проводят реакцию с ди-трет-бутилдикарбонатом (0,2 г), поддерживая значение pH равным 10 с помощью 1 н. раствора NaOH. Затем в течение 15 мин смесь обрабатывают 2 н. метанольным раствором аммиака, а после этого выпаривают растворитель и проводят

5 хроматографирование на силикагеле. Последующее разделение изомеров проводят с помощью ВЭЖХ на колонке Chiral Technologies® AD и получают чистые изомеры (214) и (215). МС ББА М + 1 = 535.

ПРИМЕР 82

Получение соединения (216).



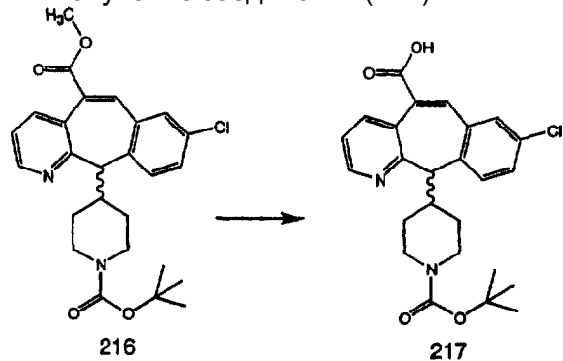
20 Соединение (23), полученное в Примере получения 4, стадия А (25,47 г, 52 ммоль), растворяют в 300 мл сухого толуола и 39,5 мл метанола. Прибавляют хлорид палладия (0,92 г), трифенилфосфин (6,887 г) и DBU (10,5 мл) и реакционную смесь переносят в автоклав. Автоклав продувают монооксидом углерода и создают в нем давление монооксида углерода, равное 100 фунтов/дюйм², и смесь 5 ч перемешивают при 80°C.

25 Реакционную смесь охлаждают в бане со льдом и 3-4 раза продувают азотом. Реакционную смесь переносят в делительную воронку и прибавляют 500 мл этилацетата. Смесь трижды промывают водой, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают в вакууме досуха, получая темно-коричневую смолу. Смолу очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси 12,5-25% этилацетат/гексаны и получают 12,58 г

30 чистого искомого продукта (216), МС ББА: 469 (МН⁺), и 9,16 г смеси двух соединений.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 19

Получение соединения (217).

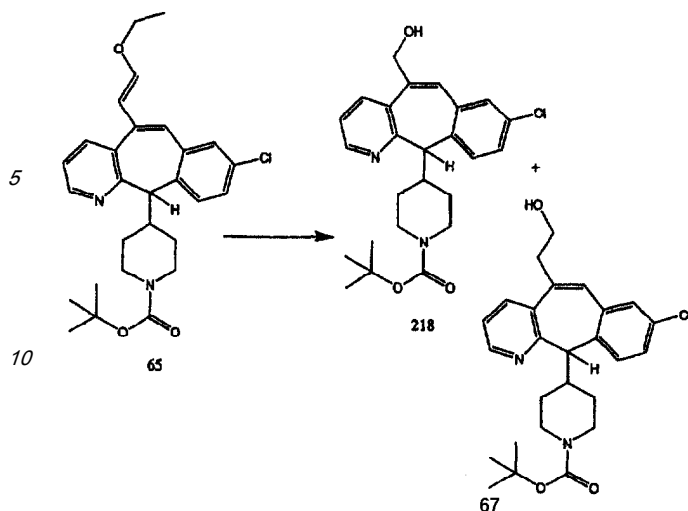


45 Соединение (216), полученное в Примере 82 (5,16 г, 11 ммоль), растворяют в метаноле (150 мл). Прибавляют 10% раствор гидроксида лития (2,9 мл) вместе с диоксаном (50 мл) и реакционную смесь перемешивают 4 ч. Прибавляют дополнительную порцию 10% раствора гидроксида лития (5,7 мл) и реакционную смесь перемешивают 18 ч. Реакционную смесь концентрируют до небольшого объема и разбавляют с помощью 50 мл воды. С помощью 10% раствора лимонной кислоты смесь подкисляют до pH = 3 и продукт

50 экстрагируют дихлорметаном, получая искомое соединение (217). МС ББА: 455 (МН⁺).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 20

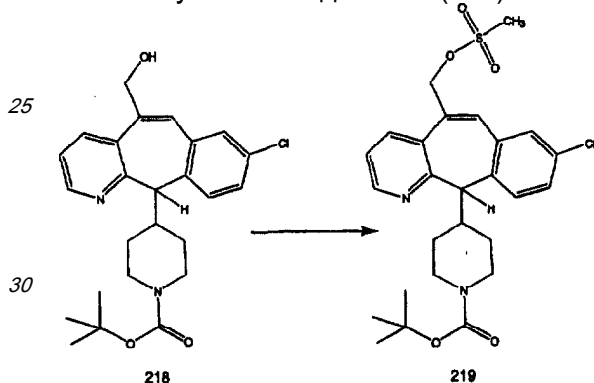
А Получение соединения (218).



15 Соединение (65), полученное в Примере получения 6, стадия В, выдерживают примерно две недели при комнатной температуре, после чего с помощью ЯМР в неочищенном веществе обнаруживается некоторое количество альдегида. Затем это вещество обрабатывают так, как в Примере получения 6, стадии С и D, и получают смесь соединений (218) и (67). Неочищенную смесь разделяют с помощью флэш-хроматографии

20 на колонке с диоксидом кремния с элюированием смесями 1:1-3:1 этилацетат:гексаны и получают искомое соединение (218).

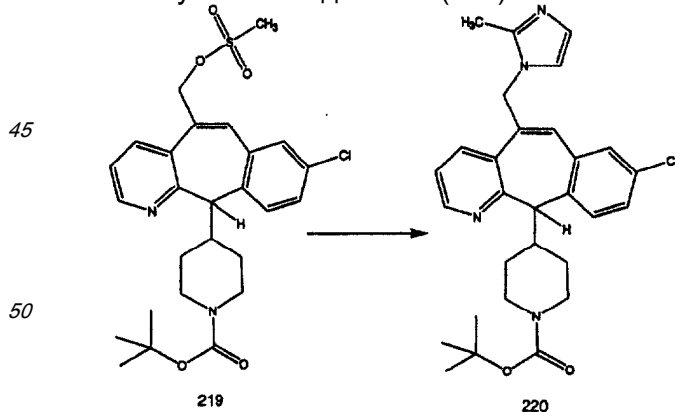
В Получение соединения (219).



35 Соединение (218), полученное выше на стадии А, смешивают с триэтиламином (64,4 мл, 0,462 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл), обрабатывают метилсульфонилхлоридом (17,93 мл, 0,231 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с помощью CH_2Cl_2 (70 мл), реакцию останавливают рассолом (25 мл) и экстрагируют. Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют, получая

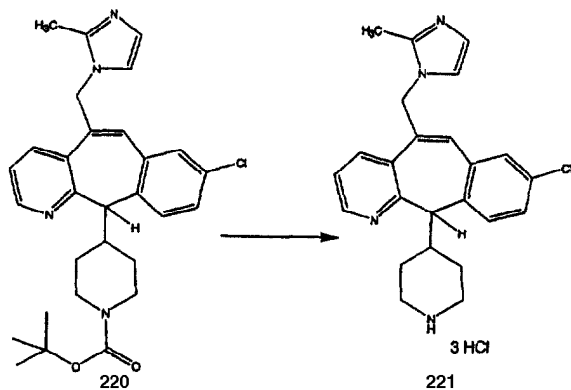
40 не совсем белое твердое вещество (219) (93 мг, 100%).

С Получение соединения (220).



Соединение (219), полученное выше на стадии В, растворяют в DMF. К этому раствору прибавляют предварительно прореагировавший раствор 2-метилимидазола (145,27 мг, 1,734 ммоль) и NaH (60%) (69,4 мг, 1,734 ммоль) в DMF. Реакционную смесь 2 ч перемешивают при комнатной температуре. DMF удаляют и остаток растворяют в CH_2Cl_2 , реакцию останавливают насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагируют с помощью 2 x 100 мл CH_2Cl_2 . Органические слои объединяют и очищают с помощью пластинок для препаративной ТСХ, получая не совсем белое твердое вещество (220).

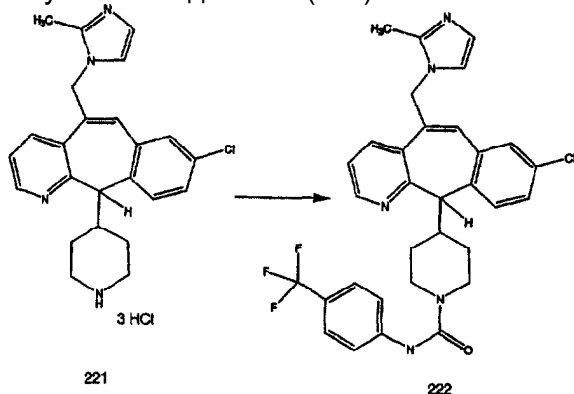
D Получение соединения (221).



Соединение (220), полученное выше на стадии С, растворяют в 1,4-диоксане (3 мл). Затем к этому раствору прибавляют 4 М раствор HCl в диоксане (5 мл) и реакционную смесь 3 ч перемешивают при комнатной температуре. Затем смесь концентрируют и сушат в высоком вакууме, получая гидрохлорид (221) в виде не совсем белого твердого вещества.

ПРИМЕР 83

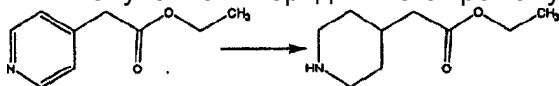
Получение соединения (222).



К раствору соединения (221), полученного в Примере получения 20, стадия D (51 мг, 0,126 ммоль), в триэтиламина (61,47 мл, 0,441 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) при 0°C прибавляют 4-трифторметилфенилизоцианат (20,26 мл, 0,139 ммоль). Реакционную смесь 2-3 ч перемешивают в атмосфере N_2 . CH_2Cl_2 и избыток триэтиламина удаляют в вакууме, и полученный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя смесью 98:2, CH_2Cl_2 /(насыщенный раствор NH_3 в MeOH), получая искомое соединение (222) в виде белого твердого вещества.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 21

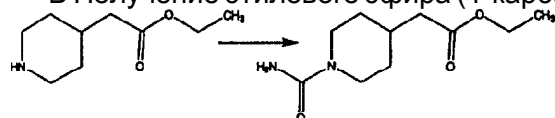
A Получение пиперидильного промежуточного продукта.



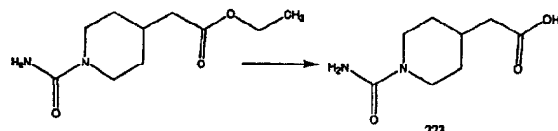
Коммерчески доступный этил-4-пиридилацетат (4,5 г, 27,2 ммоль), EtOH (70 мл) и 10% палладий на древесном угле (катализатор) при комнатной температуре в течение 94 ч встряхивают под давлением водорода, равном 55 фунтов/дюйм². Смесь фильтруют через целит и остаток на фильтре промывают с помощью EtOH (4 x 40 мл). Фильтрат концентрируют и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с

диоксидом кремния, элюируя смесью 3% (10% NH_4OH : MeOH)/ CH_2Cl_2 .

В Получение этилового эфира (1-карбамоилпиперидин-4-ил)-уксусной кислоты.



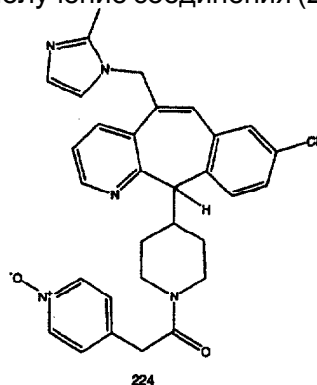
4-Пиперидилуксусную кислоту (2,362 г), полученную выше на стадии А, растворяют в CH_2Cl_2 (118 мл). К этому раствору прибавляют триметилсилилизоцианат (27,87 мл). Реакционную смесь перемешивают 67 ч, а затем разбавляют с помощью CH_2Cl_2 (700 мл) и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 (150 мл). Водный раствор экстрагируют с помощью 2 x 200 мл CH_2Cl_2 . Органические слои объединяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с диоксидом кремния, элюируя смесью 2% (10% NH_4OH : MeOH)/ CH_2Cl_2 .



С Продукт, полученный выше на стадии В (40,63 мг, 0,1896 ммоль), растворяют в EtOH (2 мл) и CH_2Cl_2 (2 мл) и обрабатывают 1 М раствором LiOH (0,5 мл, 0,455 ммоль). Реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают с помощью 1 н. раствора HCl (0,57 мл, 0,531 ммоль) и 5 мин перемешивают. Полученную смесь концентрируют и сушат в высоком вакууме в течение 4 дней и получают искомое соединение (223) в виде белого твердого вещества.

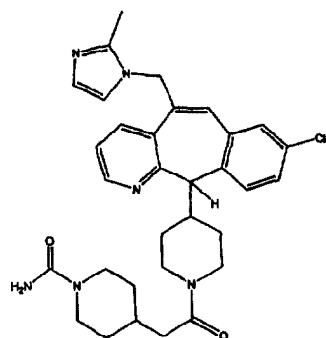
ПРИМЕР 84

Получение соединения (224).



К раствору соединения (221), полученного в Примере получения 20, стадия D (51 мг, 0,126 ммоль), 4-метилморфолина (69,3 мл, 0,630 ммоль), DEC (31,44 мг, 0,164 ммоль) и НОВТ (22,2 мг, 0,164 ммоль) в DMF (2 мл) прибавляют l-N-оксид 4-пиперидилуксусной кислоты (раскрыт в патенте США US 5719148; 2/17/98). Реакционную смесь 3 ч перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют с помощью CH_2Cl_2 и дважды промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органические слои объединяют, концентрируют и очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя с помощью смеси 95:5, CH_2Cl_2 :насыщенный раствор NH_3 в MeOH , получая искомое соединение (224) в виде белого твердого вещества.

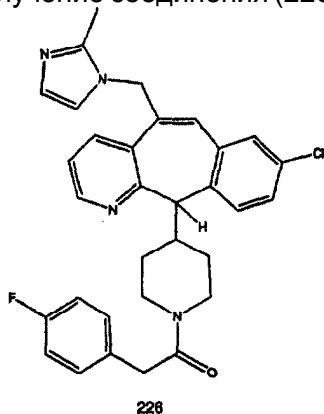
ПРИМЕР 85 Получение соединения (225).



Соединение (221), полученное в Примере получения 20, стадия D (51 мг, 0,126 ммоль), смешивают с соединением (223), полученным в Примере получения 21, стадия С, и вводят в реакцию таким же образом, как в Примере 84, получая искомое соединение (225) в виде белого твердого вещества. (145-155°C, с разложением), MH^+ 573.

ПРИМЕР 86

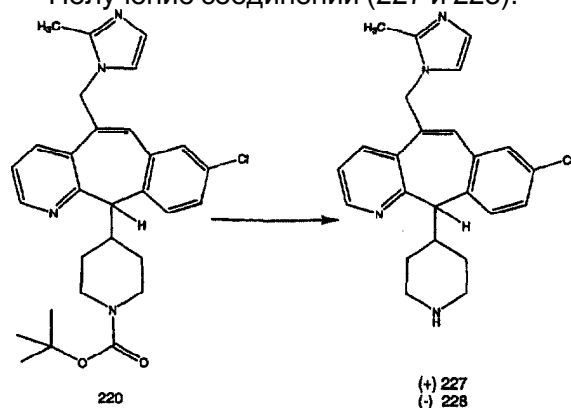
Получение соединения (226).



Соединение (221), полученное в Примере получения 20, стадия D (51 мг, 0,126 ммоль), смешивают с 4-фторсренилуксусной кислотой (Acros) (29,29 мг, 0,190 ммоль) и вводят в реакцию таким же образом, как в Примере 84, получая искомое соединение (226) в виде не совсем белого твердого вещества. (108-125°C, с разложением), MH^+ 541.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 22

Получение соединений (227 и 228).

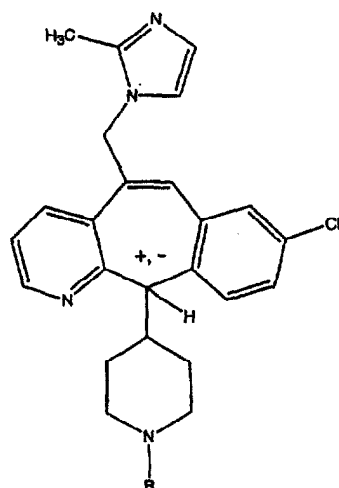


Соединение (220), полученное в Примере получения 20, стадия С (150 мг, 0,289 ммоль), обрабатывают 4 М раствором HCl в диоксане и 2-3 ч перемешивают при комнатной температуре в атмосфере N_2 . Неочищенную смесь разделяют на чистый (+)-изомер (227) и (-)-изомер (228) с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с использованием колонки AD, элюируя смесью 85:15:2, гексаны:IPA:DEA.

ПРИМЕРЫ 87-90

Соответствующий (+)-изомер (соединение (227)) или (-)-изомер (соединение (228)), полученный выше в Примере получения 22, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают

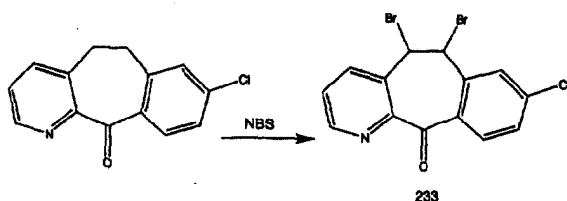
соответствующим изоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии и получают следующие соединения (229-232):



Пример	R	Соединение №:	
87		(229)	(+) (148 - 156 °C, с разложением), МН ⁺ 556.
88		(230)	(+) (155 - 166 °C, с разложением), МН ⁺ 563.
89		(231)	(-) (145 - 153 °C, с разложением), МН ⁺ 556.
90		(232)	(-) (159 - 168 °C, с разложением), МН ⁺ 563.

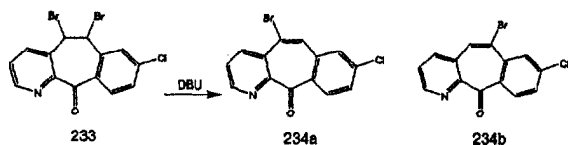
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 23

А Получение соединения (233).



Трициклическое кетосоединение (раскрытое в патенте США US 5151423) (30,0 г, 123,2 ммоль) смешивают с NBS (48,2 г, 271,0 ммоль) и бензоилпероксидом (0,42 г) в ССЦ (210 мл). Реакционную смесь 10 ч нагревают при 80°C. Смесь охлаждают и 8 ч выдерживают. Образовавшийся осадок отфильтровывают. Прибавляют MeOH (200мл) и смесь 2 дня перемешивают. Твердое вещество отфильтровывают и сушат в вакууме до постоянной массы.

В Получение соединений (234a) и (234b).



5

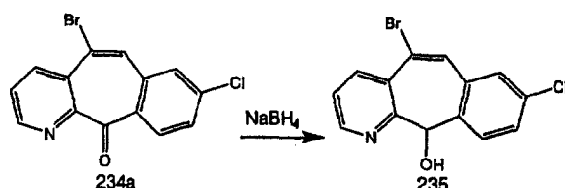
Дибромсоединение (233), полученное на стадии А (35,72 г, 88,97 ммоль), растворяют в CH_2Cl_2 (1,5 л) и охлаждают до 0°C . По каплям прибавляют DBU (15,96 мл) и суспензию 3 ч перемешивают. Реакционную смесь концентрируют, повторно растворяют в CH_2Cl_2 (1,5 л), фильтруют через слой силикагеля и промывают смесью 5% EtOAc/ CH_2Cl_2 (4 л).

10

Объединенные промывочные растворы концентрируют и очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смеси 10-30% EtOAc/гексан, а затем - 3% EtOAc/ CH_2Cl_2 , и получают чистые 5- и 6-монобромзамещенные соединения.

С Получение соединения (235).

15

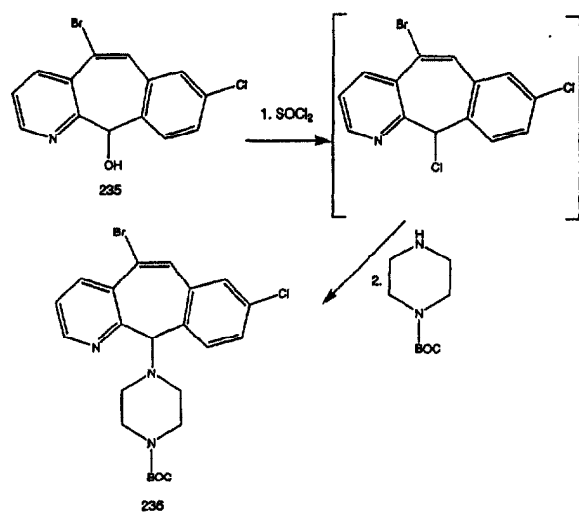


20

5-Бромзамещенное соединение (234a), полученное выше на стадии В (4,0 г, 12,45 ммоль), растворяют в MeOH и охлаждают до 0°C . Прибавляют NaBH_4 (916,4 мг, 24,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивают 5,5 ч. Растворитель удаляют и полученный остаток используют непосредственно.

25

Стадия D Получение соединения (236).



30

35

40

Спирт (235), полученный выше на стадии С (3,98 г, 12 ммоль), растворяют в CH_2Cl_2 , охлаждают до 0°C и обрабатывают 2,6-лутидином (5,73 мл, 49 ммоль). Прибавляют SOCl_2 (1,8 мл, 24,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч, доводя ее до комнатной температуры. Реакционную смесь выливают в 0,5 н. раствор NaOH (80 мл), экстрагируют и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт растворяют в CH_3CN и обрабатывают 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидином (4,45 мл, 24,6 ммоль) (Aldrich).

45

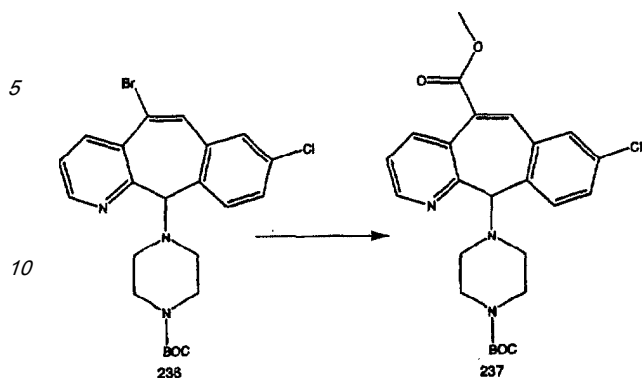
Реакционную смесь нагревают до $60-65^\circ\text{C}$, обрабатывают трет-бутил-1-

50

пиперазинкарбоксилатом (2,32 г, 12 ммоль) (Aldrich) и перемешивают в течение ночи в атмосфере N_2 . Реакционную смесь концентрируют досуха, повторно растворяют в CH_2Cl_2 и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смеси 1:4-1:2 EtOAc/гексаны, и получают продукт в виде белого

твёрдого вещества.

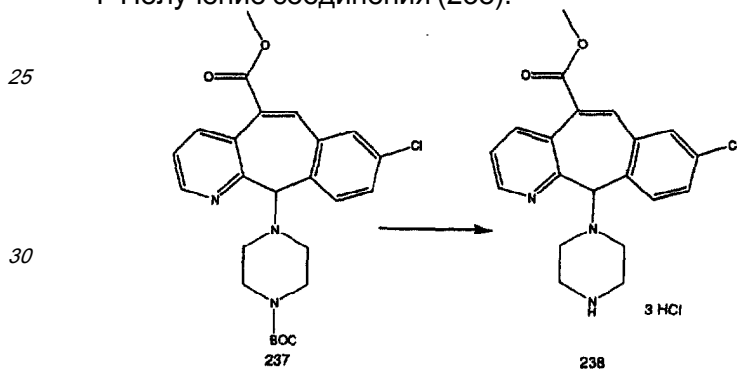
Стадия Е Получение соединения (237).



15 Бромированное соединение (236), содержащее защитную группу BOC и полученное выше на стадии D (2 г, 4 ммоль), трифенилфосфин (0,54 г, 2 ммоль) и хлорид палладия (0,0723 г, 0,4 ммоль) смешивают с MeOH (10 мл) и толуолом (30 мл). К этой смеси прибавляют DBU (0,835 мл, 5,5 ммоль) и смесь герметизируют в бомбе Парра. Реакционную смесь в течение 5 ч перемешивают и обрабатывают с помощью CO при 80°C и давлении 90 фунтов/дюйм². Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc (200 мл) и промывают с помощью 2 x 80 мл H₂O. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с диоксидом кремния, элюируя с помощью смеси 1:3 EtOAc/гексаны.

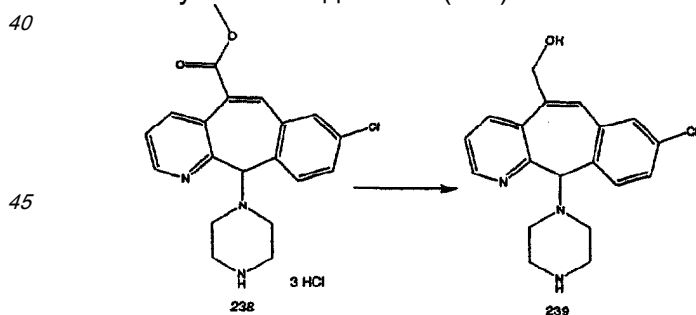
20

F Получение соединения (238).



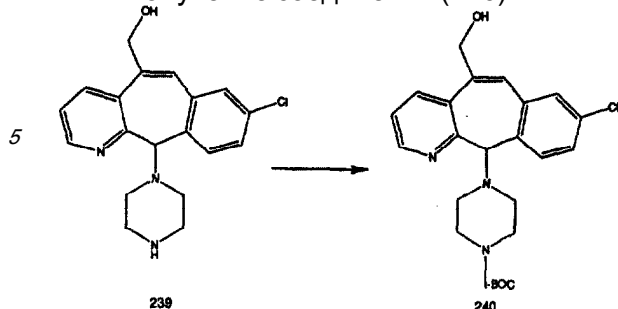
35 Соединение (237), полученное выше на стадии Е (1,73 г, 3,681 ммоль), обрабатывают 4 М раствором HCl в диоксане (35 мл) и 3 ч перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученное желтовато-коричневое твердое вещество дополнительно сушат в высоком вакууме.

G Получение соединения (239).



50 Соль HCl (238), полученную выше на стадии F (1,36 г, 3,68 ммоль), растворяют в THF, охлаждают до 0°C, обрабатывают 1 М раствором DIBAL в циклогексане (18,41 мл, 18 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрируют досуха и непосредственно используют на следующей стадии.

H Получение соединения (240).

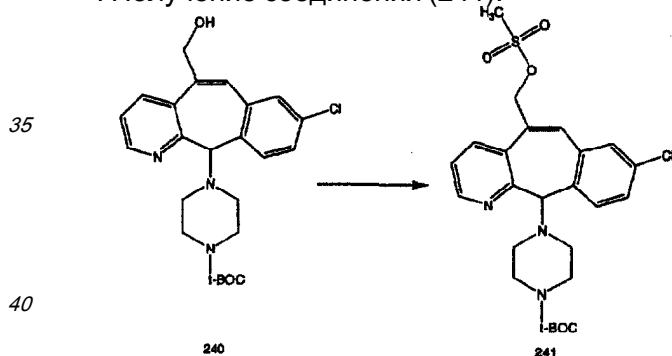


15 Спирт (239), полученный выше на стадии G, растворяют в MeOH (50 мл) и H₂O (5 мл) и обрабатывают с помощью Вос-ангидрида (1,56 г, 7,14 ммоль). С помощью 1 н. раствора NaOH значение pH доводят примерно до 10. Реакционную смесь концентрируют, растворяют в CH₂Cl₂ и промывают с помощью H₂O (2 x). Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая желтовато-коричневое твердое вещество, содержащее продукт и примеси.

Альтернативно, соединение (237) превращают в соединение (240) путем получения ацилимидазола с последующим восстановлением с помощью NaBH₄, проводимым по следующей методике.

20 Соединение (237), полученное выше на стадии E (7,0 ммоль), растворяют в смеси, состоящей из 15 мл метанола, 60 мл диоксана и 6 мл воды, содержащей 25 мл 10% водного раствора LiOH. Смесь 4 ч нагревают при 60°C, затем ее концентрируют в вакууме и с помощью 10% раствора лимонной кислоты значение pH доводят до 5,2. Остаток растворяют в CH₂Cl₂, промывают рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме, получая карбоновую кислоту. Затем кислоту растворяют в 20 мл THF, содержащем 14 ммоль 1,1'-карбонилдиимидазола, и 18 ч нагревают при 38°C. Затем смесь концентрируют в вакууме, получая ацилимидазол. Остаток растворяют в смеси, состоящей из 21,2 мл THF и 5,3 мл воды, и охлаждают до 0°C. К этому раствору прибавляют 35 ммоль NaBH₄ и его перемешивают в течение 1,5 ч. Затем прибавляют 5 мл рассола и 25 мл CH₂Cl₂. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая соединение (240) практически с количественным выходом.

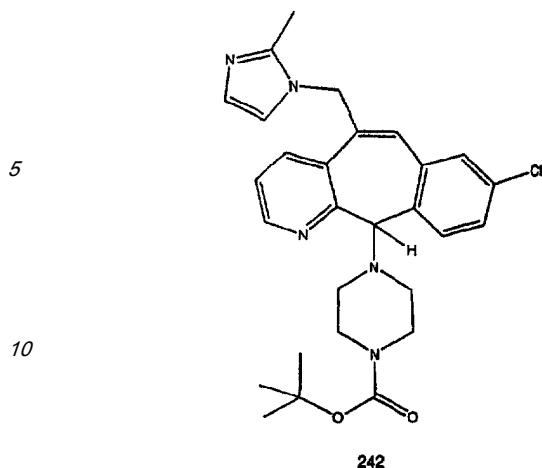
I Получение соединения (241).



45 Неочищенный продукт (240), полученный выше на стадии H (200 мг, 0,45 ммоль), растворяют в CH₂Cl₂ (2 мл) и обрабатывают триэтиламино (126 мл, 0,91 ммоль), а затем метансульфонилхлоридом (35 мл, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляют с помощью CH₂Cl₂ и реакцию останавливают насыщенным раствором NaCl. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют, получая соединение (241).

ПРИМЕР 91

50 Получение соединения (242).

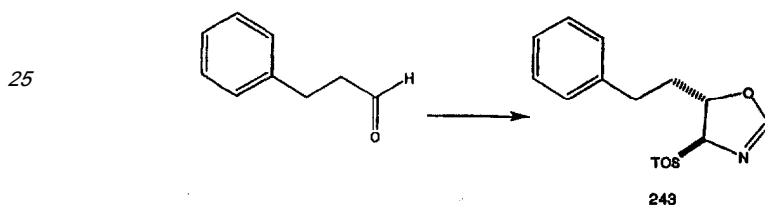


15 Мезилат (241), полученный выше в Примере получения 23, стадия I (230 мг, 0,442 ммоль), вводят в реакцию таким же образом, как и в Примере получения 20, стадия С. Очистку неочищенного продукта проводят на пластинах для препаративной ТСХ, элюируя смесью 95:5, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$, а затем 1:1, EtOAc :гексаны, и получают искомое соединение (242) в виде желтовато-коричневого твердого вещества, т. пл. = 105-116°C (с

20 разложением). MH^+ 506.

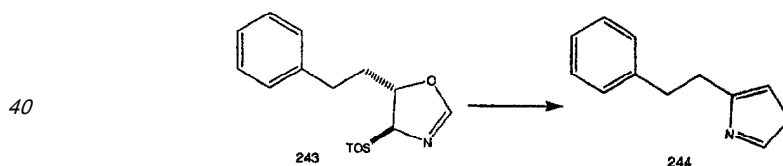
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 24

А Получение соединения (243).



30 NaCl и 3-фенилпропионовый альдегид (ACROS) сушат в вакууме в течение ночи. Затем альдегид пропускают через активированный Al_2O_3 . Тозилметилизоцианид (5 г, 25,6 ммоль) (ACROS) и сухой 3-фенилпропионовый альдегид (3,36 г, 25,1 ммоль) смешивают в EtOH (42 мл) и перемешивают 5 мин. К мутной смеси прибавляют сухой NaCN (1,23 г, 25,1 ммоль). Протекает экзотермическая реакция, и через 5 мин ТСХ указывает на то, что

35 исходное вещество израсходовано. Реакционную смесь переносят в запаиваемую трубку и непосредственно используют в следующем эксперименте.

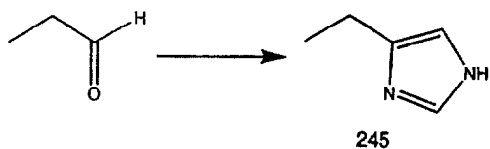


В Неочищенный продукт (243), полученный выше на стадии А (25 ммоль), с помощью EtOH разбавляют до полного объема, равного 65 мл. К этой смеси прибавляют 7 н. раствор NH_3 в MeOH (100 мл) и реакционную смесь нагревают при 90°C в течение ночи

45 (20 ч). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают 2 ч, а затем концентрируют досуха. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с диоксидом кремния, элюируя в градиентном режиме с помощью смеси 1-5% MeOH (насыщенный аммиаком)/ CH_2Cl_2 (244).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 25

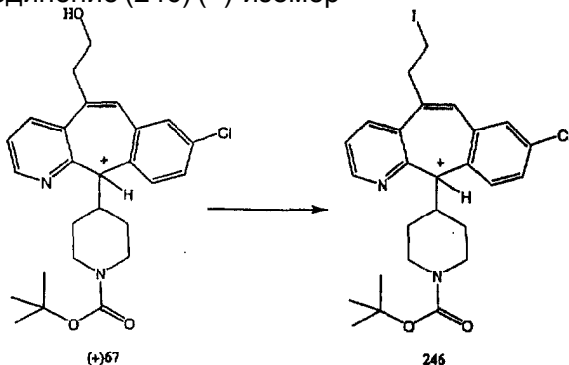
50 Получение соединения (245).



Пропионовый альдегид (1,5 г, 25,11 ммоль) (ACROS) и тозилметилизоцианид (5 г, 25,6 ммоль) вводят в реакцию таким же образом, как в Примере получения 24 выше, и получают искомое соединение (245).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 26

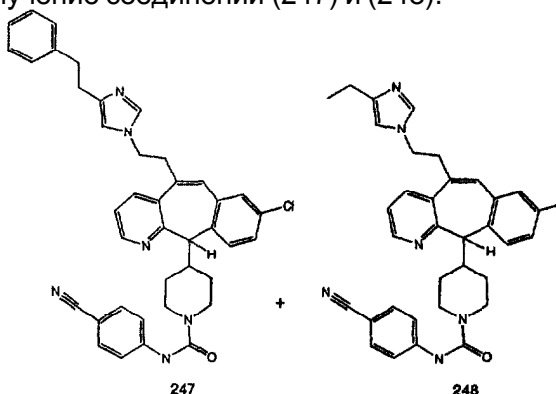
Соединение (246) (+)-изомер



(+)-Изомер соединения (67), полученного в Примере получения 6, выделенный с помощью хроматографии на хиральной колонке AD, вводят в реакцию таким же образом, как в Примере получения 6, и получают соединение (246).

ПРИМЕРЫ 92 И 93

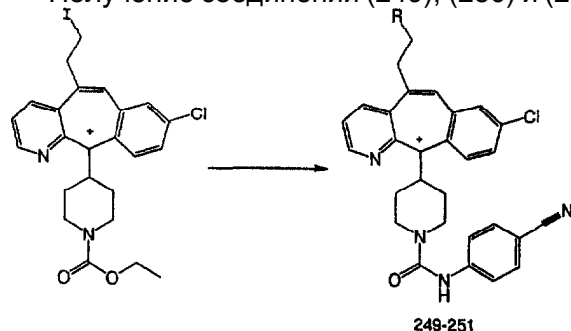
Получение соединений (247) и (248).



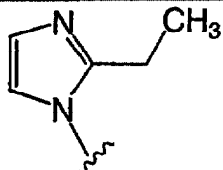
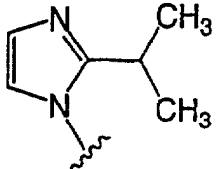
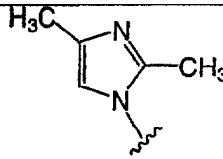
Соединение (246), полученное в Примере получения 26 выше, вводят в реакцию таким же образом, как в Примерах 22, 25 и 29, с использованием соответствующего имидазола или изоцианата соответственно и получают искомые соединения (247) и (248).

ПРИМЕРЫ 94-96

Получение соединений (249), (250) и (251).

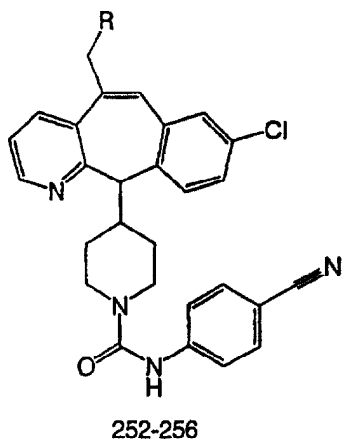


Способом, аналогичным использованному в Примере получения 26 выше, (+)-изомер карбамата получают и вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примерах 92 и 93, используя соответствующие имидазолы, и получают соединения (249)-(251), описанные в приведенной ниже таблице.

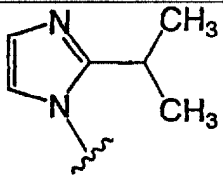
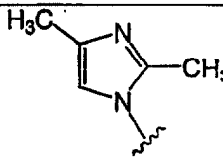
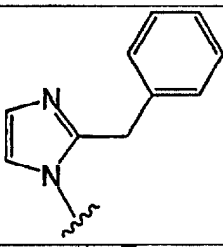
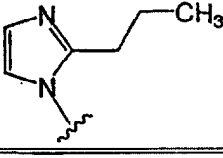
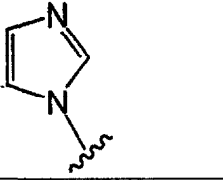
Пример №	R =	Соединение №:	Физические характеристики
94		249	Т. пл. = 133,2 - 144,3 °С, с разложением МН(+) 577,14
95		250	Т. пл. = 132,1 - 143,8 °С, с разложением МН(+) 591,16
96		251	Т. пл. = 134,1 - 144,9 °С, с разложением МН(+) 563,10

ПРИМЕРЫ 97-101

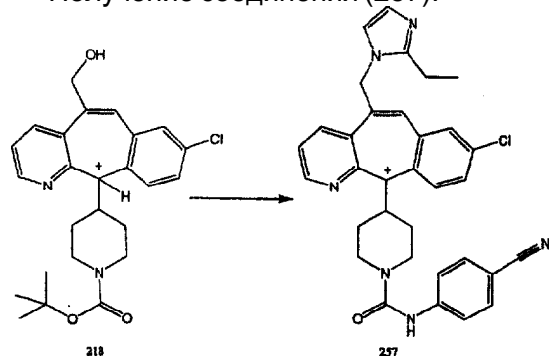
Получение соединений (252), (253), (254), (255) и (256).



В основном таким же образом, как в Примере получения 20 и Примере 29, получены следующие соединения:

Пример №	R =	Соединение №:	Физические характеристики
97		252	Т. пл. = 148 - 159 °С, с разложением МН(+) 577.
98		253	Т. пл. = 134 - 142 °С, с разложением МН(+) 563.
99		254	Т. пл. = 90 - 102 °С, с разложением МН(+) 625.
100		255	Т. пл. = 126 - 139 °С, с разложением МН(+) 577.
101		256	Т. пл. = 151 - 164 °С, с разложением МН(+) 535.

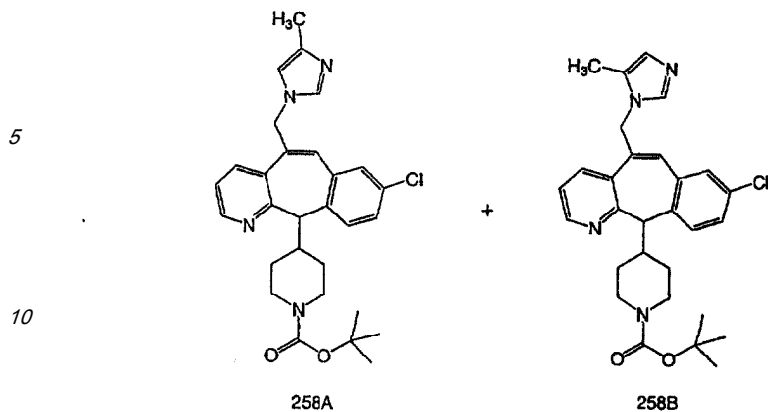
Получение соединения (257).



(+)-Изомер соединения (218), полученный в основном таким же образом, как в Примере получения 22, дополнительно вводят в реакцию таким же образом, как в Примере получения 6, стадии Е и F, Примерах 21, 23 и 29, используя 2-этилимидазол в Примере 21, и получают искомое соединение (257), (146 - 157°С, с разложением), МН⁺ 564.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 27

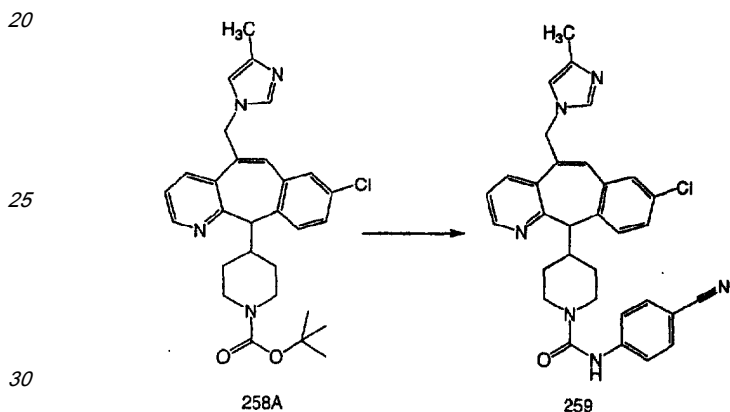
Соединения (258А) и (258В).



В основном таким же образом, как в Примере получения 20, с использованием 4-метилимидазола соединение (258) получают в виде смеси 4-и 5-замещенных производных имидазола. Эту смесь затем вводят в реакцию способом, аналогичным использованному в Примере 35, и получают разделенные изомеры (258А) и (259В).

ПРИМЕР 103

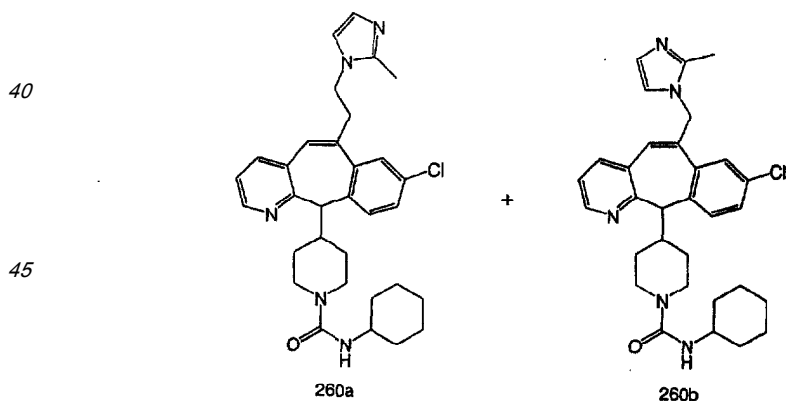
Получение соединения (259).



Чистый 4-метилимидазол (258А) вводят в реакцию, как в Примере получения 20, стадия D, и Примере 29, и получают искомое соединение (259) в виде белого твердого вещества, (128-138°C, с разложением), MH^+ 549.

ПРИМЕР 104

Получение смеси соединений (260a) и (260b).



Стадия А

Соединение (108), полученное в Примере получения 9, стадия Е, вводят в реакцию с соединением (64), полученным в Примере получения 6, стадия А, в основном таким же образом, как в Примере получения 6, стадии В-Е, и получают смесь йодсодержащих промежуточных продуктов, содержащих разделительные группы из одной и двух

метиленовых групп.

Стадия В

Смесь двух промежуточных продуктов, полученных выше на стадии А, вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере 22, и получают смесь производных имидазола, содержащих разделительные группы из одной и двух метиленовых групп.

Стадия С

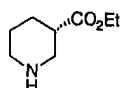
Смесь, полученную выше на стадии В, вводят в реакцию таким же образом, как в Примере получения 20, стадия D, а затем вводят в реакцию с фенилизоцианатом, проводимую таким же образом, как в Примере 15, и получают искомое соединение в виде смеси (260a) и (260b) состава 1:1, (133-145°C, с разложением), MH^+ 544.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 28

Соединение (261)

Стадия А

Литература: Gazz. Chim. Ital. (1972) 102, 189-195; J. Org. Chem. (1991) 56,1166-1170.



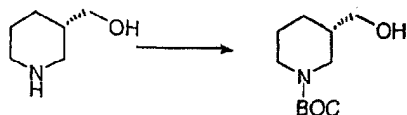
Этилникепотат (70,16 г, 0,466 ммоль) и D-винную кислоту (67 г, 1,0 экв.) растворяют в горячем 95% EtOH (350 мл). Полученный раствор охлаждают до комнатной температуры и фильтруют и кристаллы промывают с помощью охлажденного льдом 95% EtOH. Затем кристаллы перекристаллизовывают из 95% EtOH (550 мл) и получают соль винной кислоты (38,5 г, выход 56%). Соль (38,5 г) растворяют в воде (300 мл) и охлаждают до 0°C, а затем нейтрализуют 3 М раствором NaOH. Раствор экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (5 x 100 мл) и объединенные органические экстракты сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении, получая прозрачное масло (19,0 г, выход 89%). МСХИ: MH^+ = 158.

Стадия В



ЛАН (118 мл, 1,0 М раствор в Et_2O , 1,0 экв.) в течение 20 мин при 0°C прибавляют к раствору продукта, полученного на стадии А (18,5 г, 0,125 ммоль), в THF (250 мл). Полученный раствор медленно нагревают до комнатной температуры, а затем 2 ч кипятят с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и реакцию останавливают путем медленного прибавления насыщенного раствора Na_2SO_4 . Полученную взвесь сушат путем прибавления Na_2SO_4 , фильтруют через целит и концентрируют, получая бесцветное масло (13,7 г, выход неочищенного продукта 98%). МСХИ: MH^+ = 116; $[\alpha]_D^{20}$ = -8,4° (5,0 мг в 2 мл MeOH).

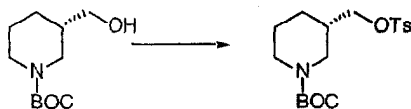
Стадия С



Продукт, полученный на стадии В (13,6 г, 0,104 ммоль), растворяют в MeOH (100 мл) и H_2O (100 мл), затем порциями прибавляют ди-трет-бутилдикарбонат (27,24 г, 1,2 экв.), поддерживая значение pH > 10,5 путем прибавления 50% раствора NaOH. Реакционную смесь еще 2,5 ч перемешивают при комнатной температуре и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют с помощью H_2O (350 мл) и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3 x 150

мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 50% раствора EtOAc в гексане в качестве элюента и получают белое твердое вещество (12,13 г, выход 48%). МС ББА: $\text{MH}^+ = 216$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15,2^\circ$ (5,0 мг в 2 мл MeOH).

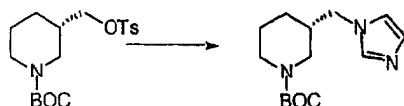
Стадия D



p-Толуолсульфонилхлорид (12,75 г, 1,2 экв.) при 0°C порциями прибавляют к раствору продукта, полученного на стадии C (12,00 г, 55,74 ммоль), в пиридине (120 мл).

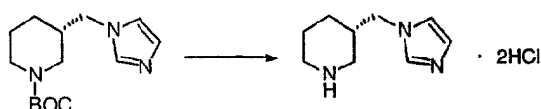
Полученный раствор перемешивают при 0°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc (300 мл) и промывают холодным 1 н. раствором HCl (5 x 300 мл), насыщенным раствором NaHCO_3 (2 x 50 мл), H_2O (1 x 100 мл) и рассолом (1 x 100 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме, получая бледно-желтое твердое вещество (21,0 г, выход неочищенного продукта 100%). МС ББА: $\text{MH}^+ = 370$.

Стадия E



Продукт, полученный на стадии D (21,0 г, 55,74 ммоль), в DMF (300 мл) обрабатывают натриевой солью имидазола (8,37 г, 1,5 экв.) и полученный раствор 2 ч нагревают при 60°C . Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют с помощью H_2O (300 мл) и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3 x 150 мл). Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии с использованием 7% раствора MeOH в CH_2Cl_2 в качестве элюента и получают бледно-желтое твердое вещество (7,25 г, выход 49%). МС ББА: $\text{MH}^+ = 266$; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8,0^\circ$ (5,0 мг в MeOH).

Стадия F

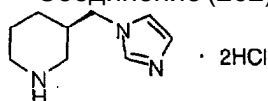


261

Продукт, полученные на стадии E (5,50 г, 20,73 ммоль), в течение ночи перемешивают при комнатной температуре в 4 М растворе HCl в диоксане (50 мл). Полученный раствор концентрируют и остаток растирают с Et_2O , получая соединение (261) в виде желтого твердого вещества (4,90 г, выход 99%). МСХИ: $\text{MH}^+ = 166$.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 29

Соединение (262)



262

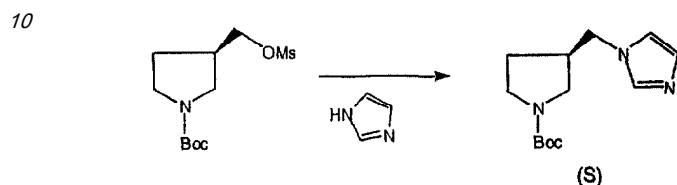
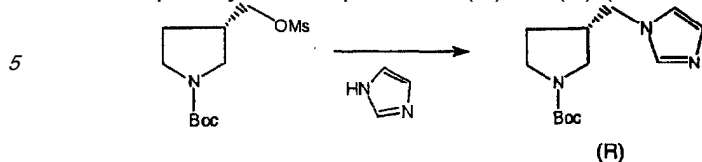
С помощью в основном такой же методики, как приведенная выше в Примере получения 28, с применением на стадии A L-винной кислоты вместо D-винной кислоты, получают соединение (262).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 30

Получение соединений (263) и (264)

Стадия А

1N-трет-бутоксикарбонил-3(R)-и-3(S)-(1H-имидазол-1-ил)-метилпирролидины

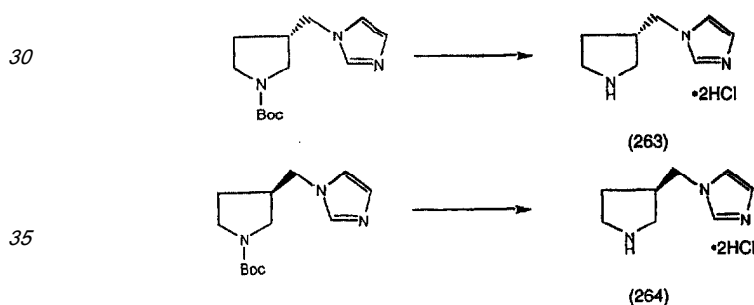


3(R)-(3-Метансульфонилоксиметил)-пирролидин (J. Med. Chem. 1990, 33, 77-77) (0,993 г, 3,56 ммоль) растворяют в безводном DMF (25 мл) и прибавляют натриевую соль имидзола (0,6 г, 10 ммоль). Смесь 2 ч нагревают при 60°C, а затем выпаривают досуха.

Продукт экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ и промывают рассолом. Экстракт в CH₂Cl₂ выпаривают досуха и получают искомое соединение (263) (1,1409 г, 100%). МСЭР: МС ББА (M + 1) = 252; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 1,5-1,7 (m, 1H), 1,9 -2,1 (m, 1H), 2,5 -2,7 (m, 1H), 3,0 -3,2 (m, 1H), 3,3 -3,6 (m, 2H), 3,9 (dd, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

Аналогичным образом из 3(8)-(3-метансульфонилоксиметил)-пирролидина (0,993 г, 3,56 ммоль) получают (S)-изомер искомого соединения (1,14 г, 100%).

Стадия В 3(R)-и 3(S)-(1H-имидазол-1-ил)-метилпирролидины

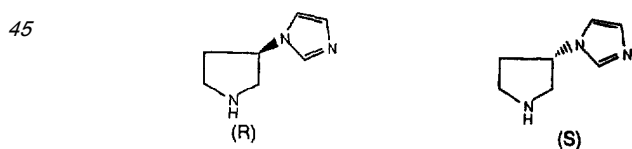


(R)-Продукт (0,48 г, 1,91 ммоль), полученный на стадии А, 2 ч перемешивают в 4 н. растворе HCl в диоксане (10 мл) и затем выпаривают досуха, получая искомое соединение (263) в виде соли с HCl.

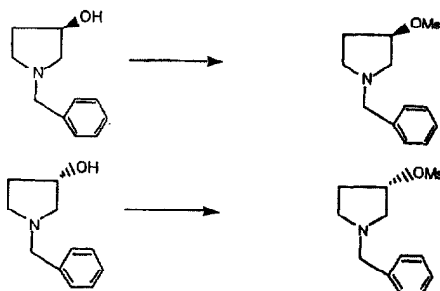
Аналогичным образом получают (S)-изомер, соединение (264) в виде соли с HCl.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 31

Соединения (265) и (266)



Стадия А 1N-Бензил-3(R)-и-(S)-метансульфонилокси-пирролидины

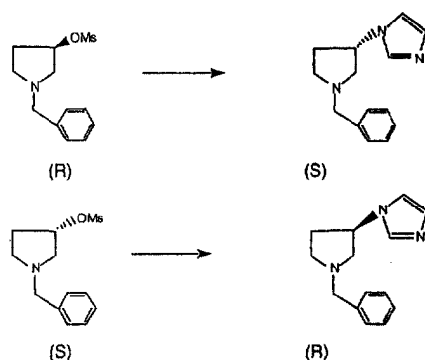


1N-Бензил-3(R)-гидрокси-пирролидин (5 г, 28,21 ммоль) и триэтиламин (7,86 мл, 56,35 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (50 мл) и смесь перемешивают в атмосфере азота при 0°C. Прибавляют метансульфонилхлорид (2,62 мл, 33,87 ммоль) и раствор 2 ч перемешивают при комнатной температуре. Раствор разбавляют с помощью CH_2Cl_2 и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и сушат (MgSO_4), фильтруют и выпаривают досуха, получая искомое (P)-соединение (7,2 г, 96,4%). МС ББА (M+1) = 256; ^1H ЯМР (CDCl_3) 2,2 (m, 1H), 2,3(m, 1H), 2,52(m, 1H), 2,7-2,85 (т, 3H), 2,95 (s, 3H), 3,65 (q, 2H), 5,16 (т, 1H), 7,3 (s, 5H).

Аналогичным образом из 1N-бензил-3(S)-гидрокси-пирролидина (5 г, 28,21 ммоль) получают искомое (S)-соединение (7,15 г, 98%).

Стадия В

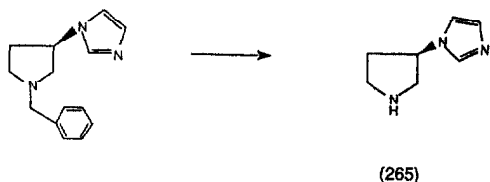
1N-Бензил-3(S)-и -(R)-(1 Н-имидазол-1-ил)-пирролидины



Раствор (R)-продукта, полученного на стадии А (2,0 г, 7,84 ммоль), при перемешивании прибавляют к раствору имидазола (1,1 г, 16,17 ммоль) в DMF (25 мл) в атмосфере азота. Смесь 16 ч перемешивают при 60°C. DMF выпаривают в вакууме. Оставшийся неочищенный продукт экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 и экстракт последовательно промывают водой и рассолом и CH_2Cl_2 выпаривают, получая в остатке искомое вещество, которое хроматографируют на силикагеле, используя 3% (10% NH_4OH в метаноле) - CH_2Cl_2 в качестве элюента, и получают искомое соединение (0,95 г, 50,56%). МС ББА (M + 1) = 228.

Аналогичным образом получают второй изомер.

Стадия С 3(R)- и -(S)-(1 Н-имидазол-1-ил)-пирролидины

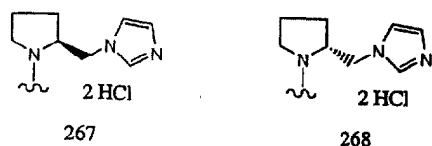


15 Смесь (3)-продукта (0,95 г), полученного на стадии В, и 10% Pd на угле (0,5 г) в EtOH (20 мл) в течение 24 ч встряхивают в атмосфере водорода при давлении 50 фунтов/дюйм². Отфильтровывают катализатор и удаляют растворитель, получая искомое соединение (266) (0,522 г, 99,9%).

Аналогичным образом из 1,0 г исходного (R)-продукта, полученного на стадии В, и 10% Pd на угле (0,6 г) получают (P)-изомер, соединение (265), с выходом 99%.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 32

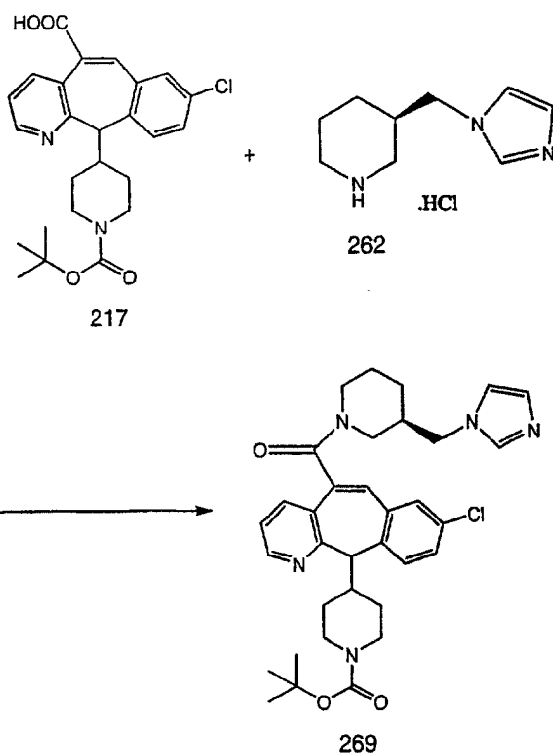
Соединения (267) и (268)



30 С помощью в основном такой же методики, как приведенная выше в Примере получения 31, с использованием L-или D-пролинола в качестве исходных соединений получают искомые соединения (267) и (268).

ПРИМЕР 105

Получение соединения (269).

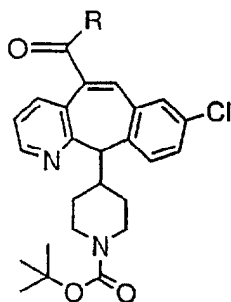


Соединение (217), полученное в Примере получения 19 (0,227 г, 0,499 ммоль), прибавляют к соединению (262), полученному в Примере получения 29 (0,131 г, 0,649 ммоль), DEC (0,249 г, 1,3 ммоль), HOST (0,175 г, 1,3 ммоль) и NMM (0,5 мл) в DMF (25 мл). Полученный раствор 24 ч перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют с помощью NaO, пока не перестанет происходить осаждение, и взвесь фильтруют. Осадок разбавляют с помощью CH₂Cl₂, промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии, используя 5% (10% NH₄OH в MeOH) раствор в CH₂Cl₂ в качестве элюента, и получают искомое соединение (269) (0,184 г, выход 62%).

ПРИМЕРЫ 106-111

Получение соединений (270) -(275).

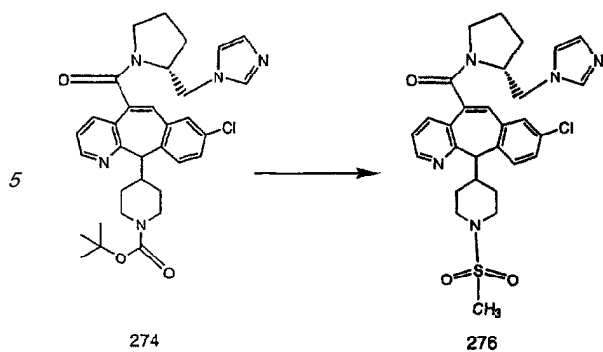
С использованием подходящего амина из Примеров получения 28 -32 и в основном такой же методики, как и использованная выше в Примере 105, получают следующие соединения:



Пример	R =	Соединение №:	Физические характеристики
106		270	MH ⁺ = 603
107		271	MH ⁺ = 589
108		272	MH ⁺ = 589
109		273	MH ⁺ = 589
110		274	MH ⁺ = 603
111		275	MH ⁺ = 603

ПРИМЕР 112

Получение соединения (276).



Соединение (274), полученное выше в Примере 110 (0,125 г, 0,213 ммоль), в CH_2Cl_2 (50 мл) перемешивают с TFA (10 мл) при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выпаривают, получая соль TFA (0,28 г), которую повторно растворяют в CH_2Cl_2 (50 мл) и охлаждают (на бане из воды со льдом). Прибавляют триэтиламин (0,1 мл), а затем сульфонилхлорид (0,038 г, 0,319 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при

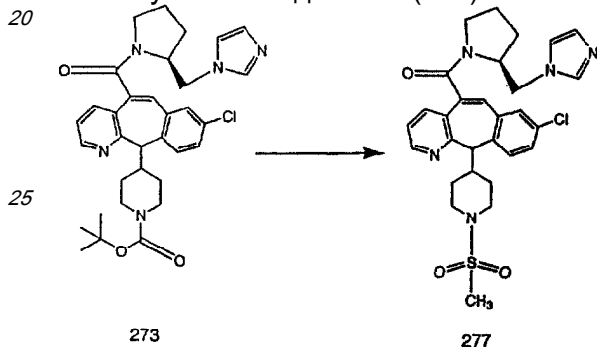
15

комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывают бикарбонатом натрия и водой. Органический слой сушат над MgSO_4 и выпаривают досуха, получая

искомое соединение (276) (0,05 г, $\text{MH}^+ = 567$).

ПРИМЕР 113

Получение соединения (277).



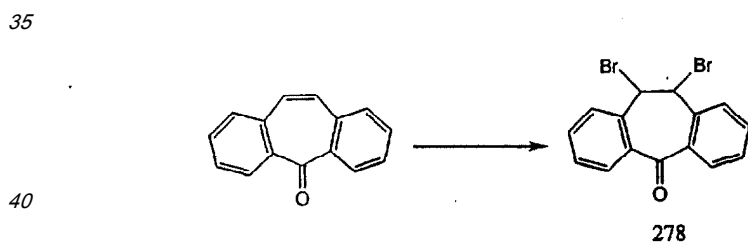
Используя в качестве исходного соединения (273), полученное выше в Примере 109, с помощью в основном такой же методики, как приведенная выше в Примере 112, получают

30

соединение (277) ($\text{MH}^+ = 567$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 33

А Соединение (278).

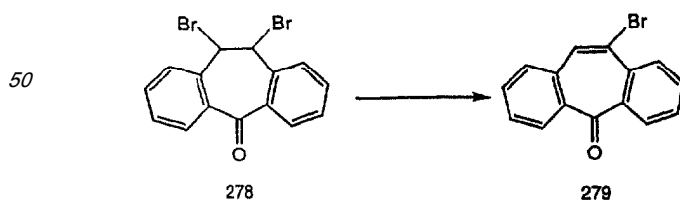


К раствору брома (33,0 г, 210 ммоль) в CCl_4 (100 мл) при перемешивании при комнатной температуре прибавляют раствор дибензосуверенона (37,0 г, 179 ммоль) в CCl_4 (200 мл). Полученный раствор 1,5 ч перемешивают при комнатной температуре. Белые кристаллы

45

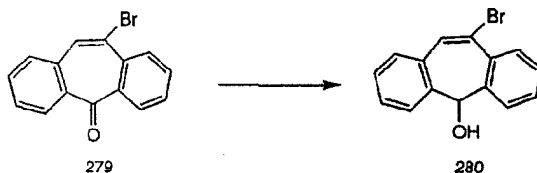
собирают фильтрованием и получают продукт (278) (60,12 г, выход 92%, $\text{MH}^+ = 367$).

В Получение соединения (279).



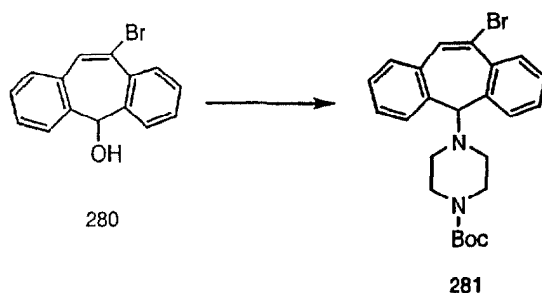
Раствор дибромсоединения (278), полученного на стадии А (60,0 г, 163 ммоль), и NaOH (20,0 г, 491 ммоль) в MeOH (500 мл) перемешивают и кипятят с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь выпаривают досуха и экстрагируют смесью CH₂Cl₂ - H₂O. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая желтое твердое вещество (279) (46,34 г, выход 100%, M=285).

С Получение соединения (280).



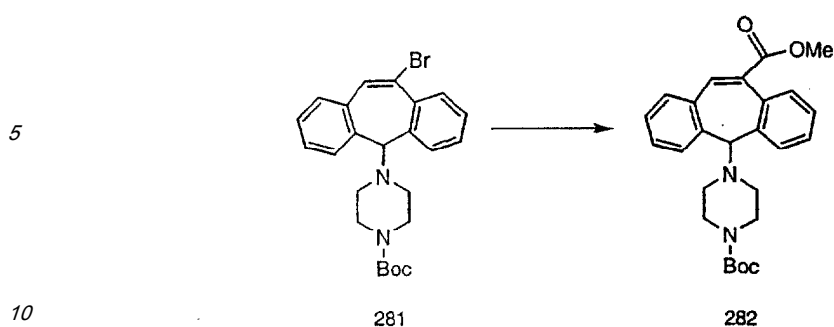
К раствору монобромсоединения (279), полученного на стадии В (10,0 г, 35,07 ммоль), в MeOH (200 мл) при перемешивании в атмосфере азота при 0°C прибавляют NaBH₄ (1,94 г, 51,2 ммоль). Полученный раствор 1,5 ч перемешивают при 0°C, затем выпаривают, а после этого экстрагируют смесью CH₂Cl₂ - H₂O. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая белое твердое вещество (280) (10,3 г, 100%, M = 287).

Д Получение соединения (281).



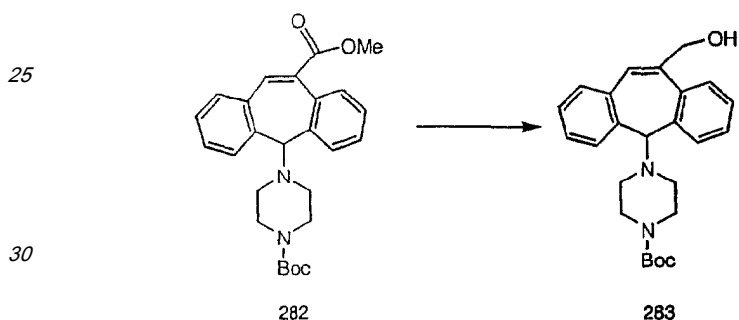
К раствору спирта (280), полученного на стадии С (10,0 г, 34,8 ммоль), в CH₂Cl₂ (200 мл) при перемешивании при 0°C прибавляют 2,6-лутидин (14,9 г, 139,3 ммоль) и тионилхлорид (8,28 г, 69,66 ммоль). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Затем раствор выливают в 0,5 н. раствор NaOH, а после этого экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая неочищенное коричневое масло (15,5 г). К раствору этого коричневого масла (15,5 г) в ацетонитриле (200 мл) прибавляют 2,6-бис(диметил)-1-метилпиперидин (10,81 г, 69,66 ммоль) и M-Вос-пиперидин (6,49 г, 34,83 ммоль). Полученную смесь в течение ночи нагревают при 65°C. Смесь выпаривают досуха, а затем экстрагируют смесью CH₂Cl₂/насыщенный раствор NaHCO₃. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, концентрируют и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 5% EtOAc/95% гексан, и получают содержащее защитную группу N-Вос соединение (281) (5,68 г, выход 36%, M⁺ = 455).

Е Получение соединения (282).



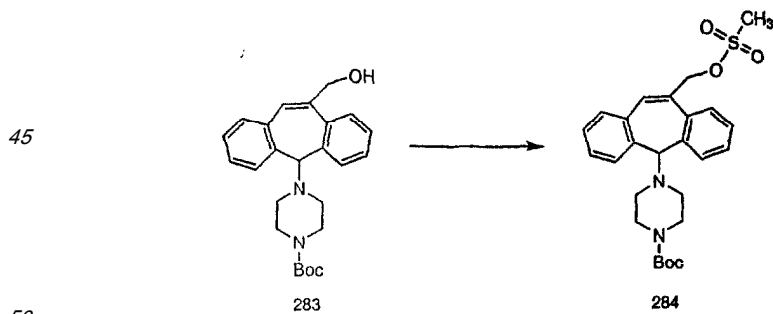
К раствору содержащего защитную группу N-Вос соединения (281), полученного на стадии D (4,0 г, 8,78 ммоль), в безводном толуоле (100 мл) и метаноле (20 мл) прибавляют трифенилфосфин (1,15 г, 4,39 ммоль), DBU (1,81 г, 11,9 ммоль) и хлорид палладия(II) (0,15 г, 0,88 ммоль). Полученную смесь продувают оксидом углерода при давлении от 80 до 100 фунтов/дюйм² и в течение 5 ч нагревают при температуре 78-82°C, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют, выпаривают и неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 10% EtOAc/90% гексан, и получают сложный эфир (282) (2,1 г, выход 55%, МН⁺ = 435).

Г Получение соединения (283).



К раствору сложного эфира (282), полученного на стадии Е (1,2 г, 2,77 ммоль), в THF (15 мл) при 0°C прибавляют 1 М раствор DIBAL (16,62 мл, 16,62 ммоль). Полученный раствор 4 ч перемешивают при комнатной температуре. Затем к раствору прибавляют 10% раствор тартрата калия-натрия, а после этого экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая твердое вещество (283) (1,1 г, выход 100%, МН⁺ = 406).

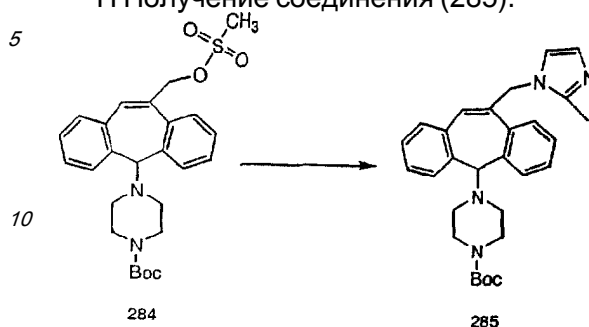
Г Получение соединения (284).



К раствору спирта (283), полученного на стадии F (0,62 г, 1,52 ммоль), в CH₂Cl₂ (15 мл) в атмосфере азота прибавляют триэтиламин (0,64 мл, 4,56 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,26 г, 2,29 ммоль). Полученный раствор перемешивают при

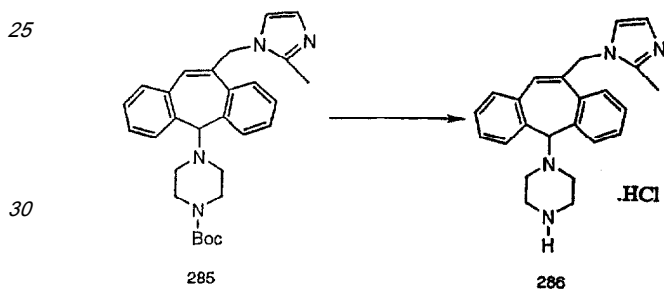
комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывают раствором NaHCO_3 , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха, получая мезилат (284) (0,53 г, выход 76%, $\text{M-CH}_3\text{SO}_3\text{H} = 389,1$).

Н Получение соединения (285).



15 К раствору 1-метилимидазола (1,04 г, 12,7 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере азота при перемешивании прибавляют NaNH (0,305 г, 12,7 ммоль). Полученный раствор 15 мин перемешивают при комнатной температуре, а затем прибавляют мезилат (284), полученный на стадии G (2,05 г, 4,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем выпаривают досуха и экстрагируют раствором EtOAc-NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 2% $\text{MeOH} / 98\% \text{NH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}_2$, и получают продукт (285) (0,775 г, выход 39%, $\text{MH}^+ = 471$).

И Получение соединения (286).



35 Раствор продукта (285), полученного на стадии Н (0,3 г, 0,64 ммоль), в 4 М растворе HCl в диоксане (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрируют досуха, получая гидрохлорид искомого продукта (286) (0,42 г, выход 100%, $\text{MH}^+ = 371$).

ПРИМЕРЫ 114 И 115

Соединения (287) и (288).

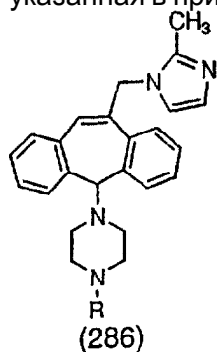
40 Рацемическую смесь, полученную выше в Примере получения 33, стадия Н, разделяют на чистые изомеры с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной колонки AD, элюируя смесью 15% IPA/75% гексан/0,2% DEA, и получают соединения, приведенные в представленной ниже таблице:

45

Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
114	Пример получения 33, стадии А - Н	BOC	287 изомер 1	МС $\text{M}^+ = 471$
50	Пример получения 33, стадии А - Н	BOC	287 изомер 2	МС $\text{M}^+ = 471$

ПРИМЕРЫ 116-119

С использованием пиперазина (286), полученного в Примере получения 33, стадия I, в качестве исходного вещества и путем введения его в реакцию с соответствующим изоцианатом или сульфонилхлоридом с помощью в основном такой же методики, что и указанная в приведенной ниже таблице, получают следующие соединения:



15

Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
116	Пример 13		289 изомер 1	MC M ⁺ = 515
117	Пример 13		290 изомер 2	MC M ⁺ = 515
118	Пример 24		291a изомер 1	MC M ⁺ = 449
119	Пример 24		291b изомер 2	MC M ⁺ = 449

20

25

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34

А Получение соединения (292).



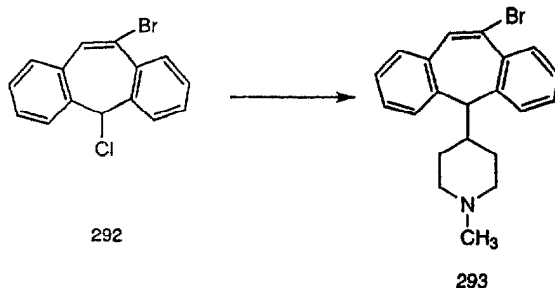
К раствору спирта (280), полученного в Примере получения 33, стадия С (30,0 г, 104,5 ммоль), в CH₂Cl₂ (500 мл) при перемешивании в атмосфере азота при -20°C прибавляют тионилхлорид (106,7 мл, 1,46 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем выпаривают досуха. Неочищенную смесь разбавляют толуолом (50 мл), а затем при комнатной температуре дополнительно прибавляют SOCl₂ (106,7 мл). Полученный раствор 2 ч кипятят с обратным

40

45

холодильником, пока реакция не завершится. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха, получая светло-коричневое твердое вещество (292) (35,67 г, выход 100%, M-BrCl = 191).

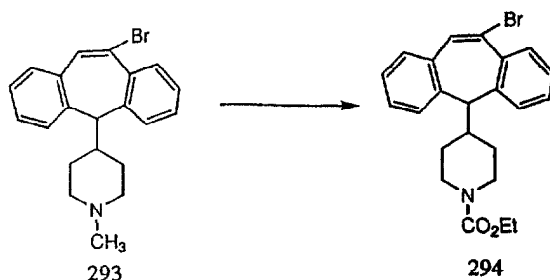
В Получение соединения (293).



К суспензии Mg (3,63 г) в безводном THF (95 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре прибавляют 4-хлор-1-метилпиперидин (3 мл, 10% от полного количества) и один небольшой кристалл йода. Полученный раствор кипятят с обратным холодильником, а затем прибавляют йодметан (0,5 мл) и оставшийся 4-хлор-1-метилпиперидин (27 мл). Реакционную смесь перемешивают 1 ч, а затем концентрируют досуха, получая

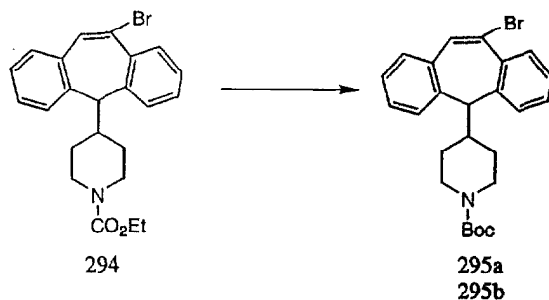
неочищенный реагент Гриньяра (0,8 М). К раствору хлорированного соединения (292), полученного в Примере получения 34, стадии А (35,67 г, 116,7 ммоль), в безводном THF (200 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре по каплям прибавляют полученный выше реагент Гриньяра (0,8 М, 146 мл, 116,7 ммоль). Полученный раствор 3 ч перемешивают при комнатной температуре, а затем экстрагируют смесью EtOAc-H₂O. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая продукт (293) (49,25 г, выход 100%, МН⁺ = 368).

С Получение соединения (294).



К раствору соединения (293), полученного выше на стадии В (42,9 г, 116,5 ммоль), в толуоле (400 мл) при перемешивании в атмосфере азота прибавляют триэтиламин (49 мл, 349,5 ммоль). Полученный раствор кипятят с обратным холодильником, а затем по каплям прибавляют этилхлорформиат (126 г, 1165 ммоль). Раствор продолжают кипятить с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а после этого экстрагируют смесью EtOAc-1 н. раствор NaOH. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют досуха и неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на колонке с нормальной фазой силикагеля, элюируя смесью 30% EtOAc/70% гексан, и получают светло-желтое твердое вещество (294) (2,99 г, выход 12%, МН⁺ = 426,3).

Д Получение соединений (295a) и (295b).



Раствор сложного эфира (294), полученного выше на стадии С (3,34 г, 7,83 ммоль), в 6 н. растворе HCl (20 мл) кипятят с обратным холодильником в течение ночи.

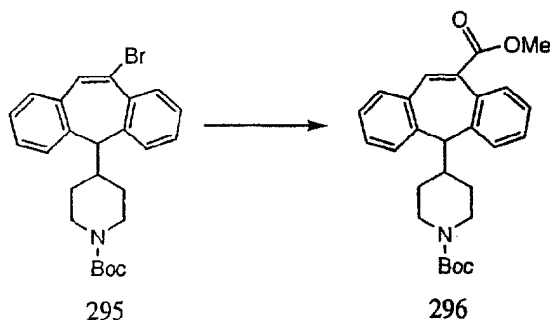
Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и подщелачивают раствором NH_4OH , а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и выпаривают досуха, получая неочищенный свободный пиперидин (2,80 г, выход 100%, $\text{MH}^+ = 534$).

К неочищенному материалу (полученному выше) (2,77 г, 7,82 ммоль) в 50% $\text{MeOH}/1\% \text{H}_2\text{O}$ (200 мл) прибавляют ди-трет-бутилдикарбонат (3,41 г, 15,64 ммоль).

Значение pH реакционной смеси доводят до 9 и ее 4 ч перемешивают при комнатной температуре, выпаривают досуха, а затем экстрагируют с помощью $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-H}_2\text{O}$.

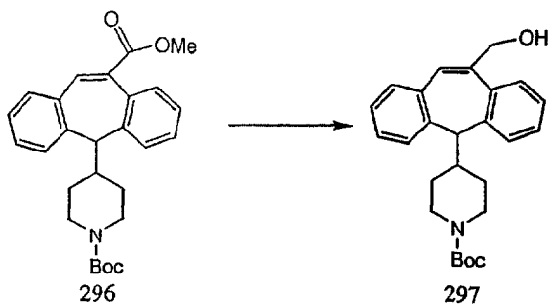
Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной колонки AD, элюируя смесью 15% IPA/75% гексан/0,2% DEA, и получают чистые изомеры содержащих защитную группу N-Boc соединений (295a) и (295b) (3,42 г, выход 96%, $\text{MH}^+ = 454$).

Е Получение соединений (296a) и (296b).



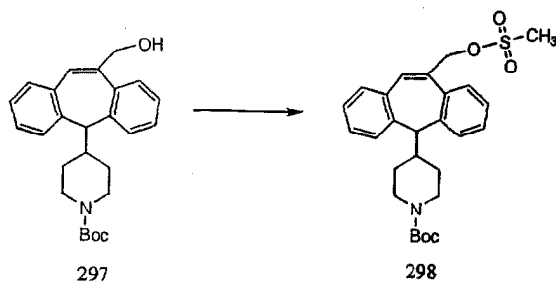
К раствору чистого (+)- или (-)-изомера, содержащего защитную группу N-Boc соединения, полученного выше на стадии D (4,0 г, 8,78 ммоль), в безводном толуоле (100 мл) и метаноле (20 мл) при перемешивании прибавляют трифенилфосфин (1,15 г, 4,39 ммоль), DBU (1,81 г, 11,9 ммоль) и хлорид палладия(II) (0,15 г, 0,88 ммоль). Полученную смесь продувают оксидом углерода при давлении от 80 до 100 фунт-сила/дюйм² и в течение 5 ч нагревают при температуре 78-82°C, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После этого раствор экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промывают водой, рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, выпаривают и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 10% EtOAc/90% гексан, и получают сложный эфир (296a) или (296b) (2,1 г, выход 55%, $\text{MH}^+ = 435$).

Ф Получение соединений (297a) и (297b).



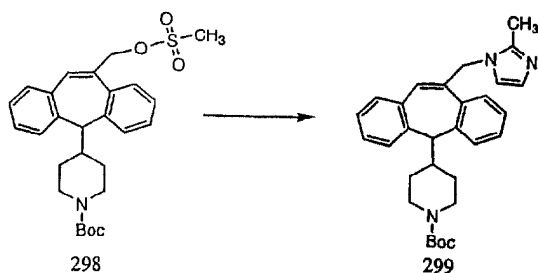
К раствору (+)- или (-)-изомера сложного эфира, полученного выше на стадии E (1,2 г, 2,77 ммоль), в THF (15 мл) при перемешивании при 0°C прибавляют 1 М раствор DIBAL (16,62 мл, 16,62 ммоль). Полученный раствор 4 ч перемешивают при комнатной температуре. Затем к раствору прибавляют 10% раствор тартрата калия-натрия, а после этого экстрагируют с помощью EtOAc. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая твердое вещество (297a) или (297b) (1,1 г, выход 100%, МН⁺ = 406).

Г Получение соединений (298a) и (298b).



К раствору (+)- или (-)-изомера спирта, полученного выше на стадии F (0,62 г, 1,52 ммоль), в CH₂Cl₂ (15 мл) при перемешивании в атмосфере азота прибавляют триэтиламин (0,64 мл, 4,56 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,26 г, 2,29 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывают раствором NaHCO₃, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая мезилат (298a) или (298b) (0,53 г, выход 76%, М-CH₃SO₃H = 389,1).

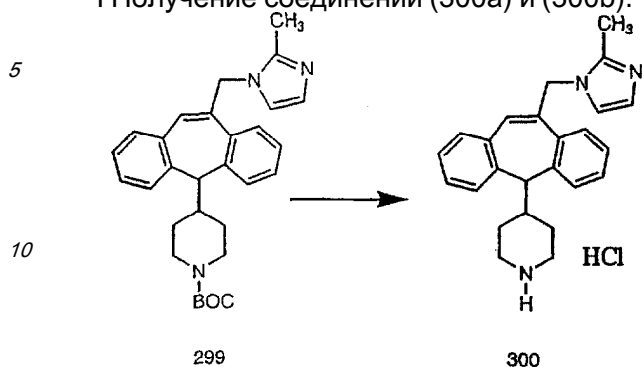
Н Получение соединений (299a) и (299b).



К раствору 1-метилимидазола (1,04 г, 12,7 ммоль) в DMF (10 мл) в атмосфере азота при перемешивании прибавляют NaH (0,305 г, 12,7 ммоль). Полученный раствор 15 мин перемешивают при комнатной температуре, а затем прибавляют (+)- или (-)-изомер мезилата (299), полученного выше на стадии G (2,05 г, 4,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем выпаривают досуха и экстрагируют раствором EtOAc-NaHCO₃. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, концентрируют и неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на

колонке с силикагелем, элюируя смесью 2% MeOH/98% NH₃ - CH₂Cl₂, и получают продукт (299a) или (299b) (0,775 г, выход 39%, МН⁺ = 471).

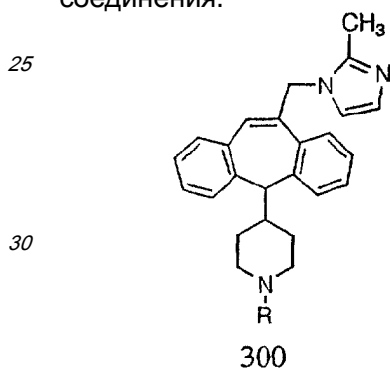
I Получение соединений (300a) и (300b).



15 Раствор (+)- или (-)-изомера продукта, полученного выше на стадии Н (0,3 г, 0,64 ммоль), в 4 М растворе HCl в диоксане (40 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, а затем концентрируют досуха, получая гидрохлорид продукта (300a) или (300b) (0,42 г, выход 100%, МН⁺ = 371).

ПРИМЕРЫ 120 И 121

20 С использованием соответствующего (+)- или (-)-изомера соединения (300) в качестве исходного вещества и путем введения его в реакцию аналогично тому, как это описано в Примере 13, с использованием соответствующего изоцианата получают следующие соединения:



35

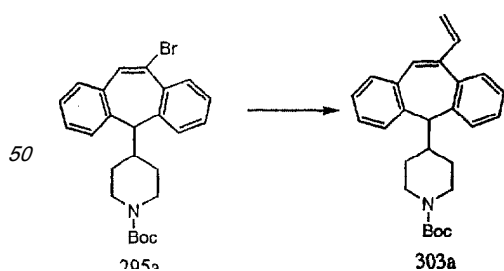
Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
120	Пример 13		301 изомер 1	МС М ⁺ = 514
121	Пример 13		302 изомер 2	МС М ⁺ = 514

40

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 35

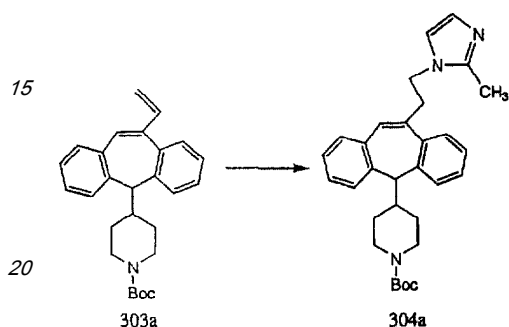
45

A Получение соединения (303a).



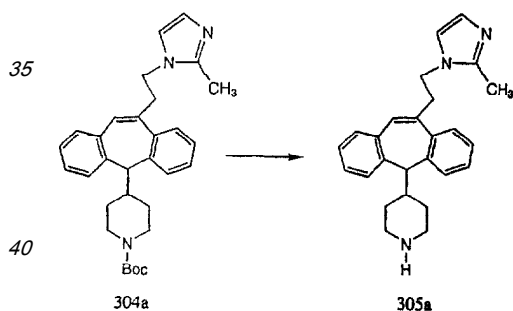
К раствору изомера 1 бромированного соединения (295a), полученного в Примере получения 34, стадия D (0,5 г, 1,10 ммоль), в 1-метил-2-пирролидиноне (4,3 мл) в атмосфере азота при перемешивании прибавляют хлорид лития (0,14 г, 3,3 ммоль), три-2-фурилфосфин (0,013 г, 0,04 ммоль) и трис(дипалладий(0)-дифенилфосфон) (0,02 г, 0,02 ммоль). Полученный раствор 5 мин перемешивают при комнатной температуре, а затем прибавляют трибутилвинилолово (0,39 г, 1,24 ммоль). Затем реакционную смесь 2 ч нагревают при 85°C, а после этого экстрагируют с помощью EtOAc - H₂O. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с нормальной фазой силикагеля, элюируя смесью 10% MeOH/90% NH₃ - CH₂Cl₂, и получают светло-желтое твердое вещество (303a) (0,06 г, выход 15%, МН⁺ = 390).

В Получение соединения (304a).



К раствору 1-метилимидазола (0,377 г, 4,6 ммоль) в безводном THF (4 мл) в атмосфере азота при -78°C и перемешивании прибавляют 2,5 М раствор n-BuLi/гексан (0,33 мл). Полученный раствор 30 мин перемешивают при -78°C, а затем дают ему нагреться до комнатной температуры. К этому раствору при перемешивании прибавляют алкен (303a), полученный выше на стадии А (0,78 г, 2,1 ммоль), в THF. Полученный раствор нагревают при 120°C в течение ночи, а затем охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют с помощью EtOAc - H₂O. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют, выпаривают и очищают с помощью хроматографии на колонке с нормальной фазой силикагеля, элюируя смесью 3% MeOH/97% NH₃ - CH₂Cl₂, и получают светло-желтое твердое вещество (304a) (0,09 г, выход 10%, МН⁺ = 456,1).

С Получение соединения (305a).



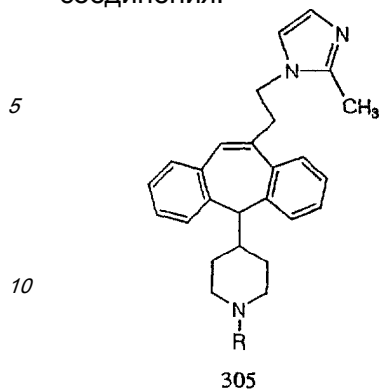
Раствор продукта, полученного выше на стадии В (0,18 г, 3,72 ммоль), в 4 М растворе HCl/диоксан (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрируют досуха, получая неочищенное не совсем белое твердое вещество (305a) (0,22 г, выход 100%, МН⁺ = 384,2).

С использованием такой же методики, как и описанная выше в Примере получения 35, и изомера 2 содержащего защитную группу Boc бромированного соединения (258b) в качестве исходного вещества получают изомер 2 (305b) (МН⁺ = 384,2).

ПРИМЕРЫ 122-125

С использованием соответствующего (+)- или (-)-изомера соединения (305) в качестве исходного вещества и путем введения его в реакцию аналогично тому, как это описано в

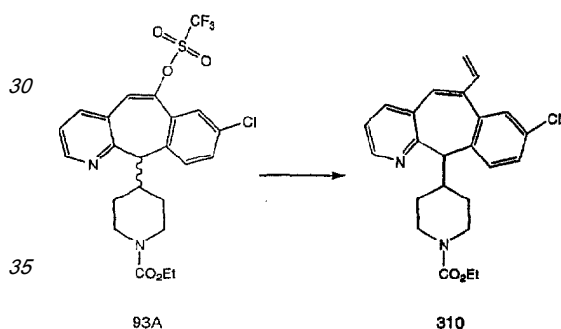
Примере 13, с использованием соответствующего изоцианата получают следующие соединения:



Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
122	Пример 13		306 изомер 1	МС М ⁺ = 537,1 т. пл. = 118,1 - 119,0 °С
123	Пример 13		307 изомер 2	МС М ⁺ = 537,1 т. пл. = 107,8 - 208,4 °С
124	Пример 13		308 изомер 1	МС М ⁺ = 528,2 т. пл. = 119,6 - 120,2 °С
125	Пример 13		309 изомер 2	МС М ⁺ = 528,2 т. пл. = 120,5 - 121,3 °С

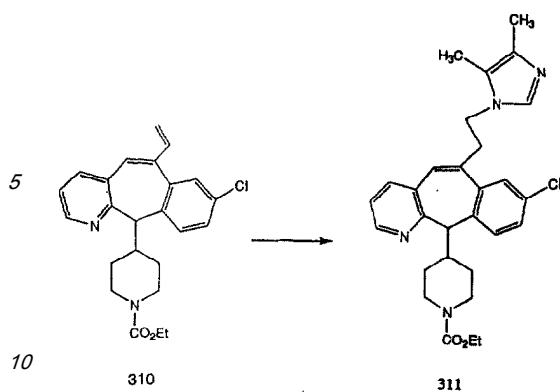
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 36

А Получение соединения (310).



К раствору соединения (93A), полученного в Примере 7, стадия А (5,0 г, 10,02 ммоль), в 1-метил-2-пирролидоне (40 мл) в атмосфере азота при комнатной температуре прибавляют LiCl (1,27 г, 30,06 ммоль), три-2-фурилфосфин (0,093 г, 0,4 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,18 г, 0,2 ммоль). Полученный раствор 5 мин перемешивают при комнатной температуре, а затем прибавляют трибутилвинилолово (3,3 мл, 11,3 ммоль) и в течение ночи перемешивают при 80-85°C. Раствор охлаждают до комнатной температуры, а затем экстрагируют с помощью EtOAc - H₂O. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 20% EtOAc/80% CH₂Cl₂, и получают продукт (310) (3,88 г, выход 95%, МН⁺ = 409,1).

В Получение соединения (311).

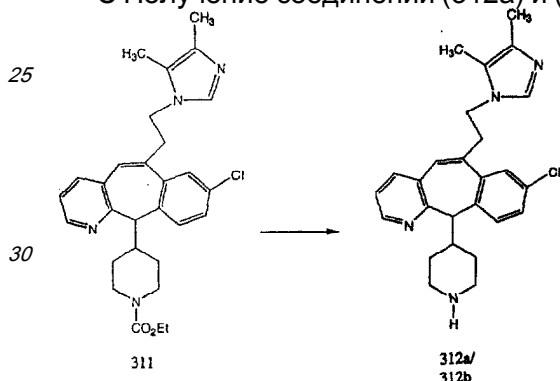


15 К раствору 4,5-диметилимидазола (25,8 мг, 0,268 ммоль) в безводном THF (0,2 мл) в атмосфере аргона при -78°C при перемешивании прибавляют 2,5 М раствор n-BuLi (0,032 мл, 0,08 ммоль). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры, затем прибавляют алкен (310), полученный выше на стадии А (0,1 г, 0,24 ммоль), в безводном THF (0,2 мл). Затем раствор 25 ч нагревают на масляной бане при 120°C в течение 25 ч, а после этого экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - H_2O . Затем объединенные органические

20

слои промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 5% MeOH/95% CH_2Cl_2 , и получают продукт (311) (0,046 г, выход 100%, $\text{Mn}^+ = 505$).

С Получение соединений (312a) и (312b).



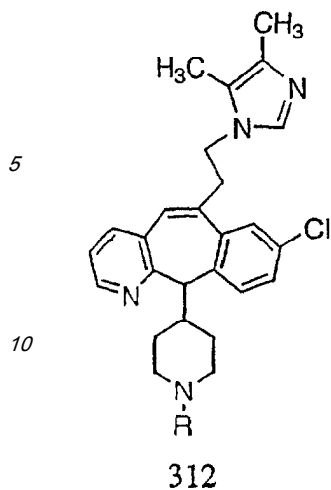
35 Раствор соединения (311), полученного выше на стадии В (0,57 г, 1,28 ммоль), в 6 н. растворе HCl (20 мл) 24 ч кипятят с обратным холодильником, а затем концентрируют досуха. Затем к остатку прибавляют насыщенный раствор NaHCO_3 и NaCl. Раствор дважды экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют досуха, получая неочищенный продукт (0,52 г, выход 93%). Затем неочищенный продукт растворяют в смеси 20% EtOH/80% гексан/0,2% DEA и

40

очищают с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной колонки AD, элюируя смесью 20-50% IPA/гексан/0,2% DEA (длина волны = 254 нм, ослабление = 1024, поглощение = 2), и получают чистые изомеры (312a) и (312b) (0,225 г, $\text{Mn}^+ = 433$).

ПРИМЕРЫ 126-133

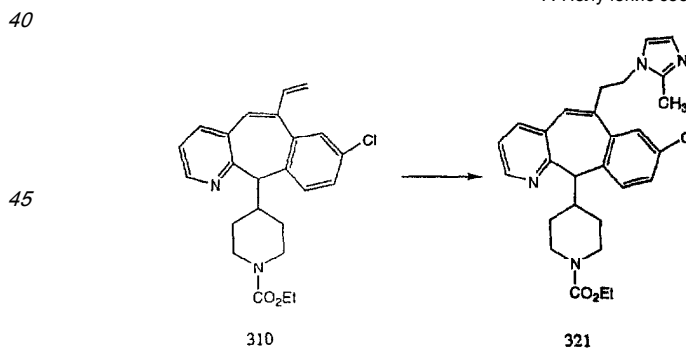
45 С использованием соответствующего (+)- или (-)-изомера соединения (312) в качестве исходного вещества и путем введения его в реакцию аналогично тому, как это описано в Примере 13, с использованием соответствующего изоцианата или сульфонилхлорида получают следующие соединения:



Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
126	Пример 13		313	Масс-спектр, $M^+ = 577$
127	Пример 13		314	Масс-спектр, $M^+ = 577$
128	Пример 13		315	Масс-спектр, $M^+ = 558$
129	Пример 13		316	Масс-спектр, $M^+ = 558$
130	Пример 13		317	Масс-спектр, $M^+ = 570$
131	Пример 13		318	Масс-спектр, $M^+ = 570$
132	Пример 13		319	Масс-спектр, $M^+ = 511$
133	Пример 13		320	Масс-спектр, $M^+ = 511$

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 37

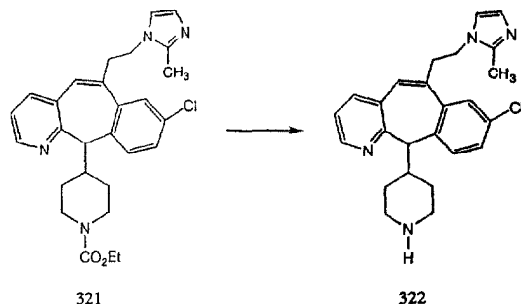
А Получение соединения (321).



50 К раствору соединения (310), полученного в Примере получения 36, стадия А (0,66 г, 8,1 ммоль), в THF (4,0 мл) в атмосфере азота при -78°C по каплям прибавляют 2,5 М раствор H-BuLi /гексан (1,5 мл). Полученный раствор 30 мин перемешивают при -78°C , а

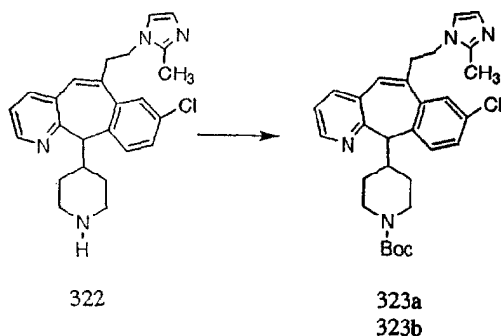
затем прибавляют 1-метилимидазол (3,0 г, 7,3 ммоль) в THF (3,0 мл). Раствор затем нагревают при 120°C в течение выходных дней, а затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха. Смесь экстрагируют с помощью EtOAc - H₂O, сушат над MgSO₄, фильтруют и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 3% MeOH/97% NH₃ - CH₂Cl₂, и получают продукт (321) (1,64 г, выход 46%, МН⁺ = 491,1).

В Получение соединения (322).



Раствор соединения (321), полученного выше в Примере получения 37, стадия А (0,6 г, 1,22 ммоль), в 12 н. растворе HCl (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрируют досуха, получая остаток в виде смолы. Этот остаток растворяют в насыщенном растворе NaHCO₃, насыщают с помощью NaCl, а затем 10 мин перемешивают с CH₂Cl₂. Твердое вещество отфильтровывают, а водный слой дважды экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ и органический слой сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая соединение (322) в виде светло-коричневого твердого вещества (566 мг, МН⁺ = 419,1).

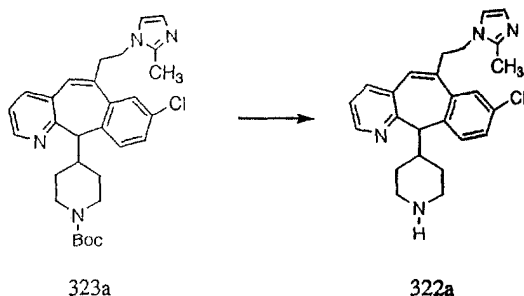
С Получение соединений (323a) и (323b).



К раствору соединения (322), полученного выше на стадии В (0,566 г, 1,35 ммоль), в MeOH (20 мл) и hW (1 мл) при 0°C прибавляют Вос-ангидрид (0,44 г, 2,02 ммоль). Раствор подщелачивают с помощью 1 н. раствора NaOH, так чтобы pH = 8,5 -9,5, и концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - H₂O, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая смесь изомеров 1 и 2 (0,63 г, выход 100%). Изомеры разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием препаративной хиральной колонки AD, элюируя смесью 15% IPA/85% гексан/0,2% DEA (длина волны = 254 нм, ослабление = 64, поглощение = 1), и получают изомер 1 (323a) (0,28 г, МН⁺ = 519,2) и изомер 2 (323b) (0,28 г, МН⁺ = 519,2).

Д Получение соединения (322a).

5



10

Раствор соединения (323a), изомер 1, полученного выше на стадии С (0,24 г, 0,46 ммоль), в растворе 4 н. HCl/диоксан (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К раствору прибавляют CH₂Cl₂ (7 мл) и реакционную смесь перемешивают 2 ч, а затем концентрируют досуха. Раствор 5 мин перемешивают с насыщенным раствором

15

NaHCO₃, насыщают с помощью NaCl, а затем трижды экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая соединение (322a), изомер 1 (0,163 г, выход 84%, МН⁺ = 419,2).

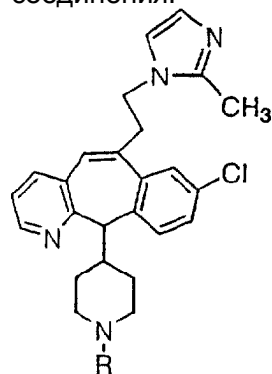
20

Соединение (322b) получают способом, аналогичным использованному на стадии D выше, применяя в качестве исходного соединения (323b), и получают второй изомер (0,193 г, выход 84%, МН⁺ = 419,2).

ПРИМЕРЫ 134-147

С использованием в качестве исходного соединения (322a) (изомер 1) или (322 (изомер 2) и проводя реакцию аналогично тому, как это описано в Примере 13, используя соответствующий изоцианат, хлорформиат или сульфонилхлорид (или, в случае карбоновой кислоты, используя сочетание с применением DEC), получают следующие соединения:

30



35

Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
134	Пример 13		324 изомер 1	МС М ⁺ = 545,2
135	Пример 13		325 изомер 2	МС М ⁺ = 545,2
136	Пример 13		326 изомер 1	МС М ⁺ = 563,2

40

45

50

10

15

20

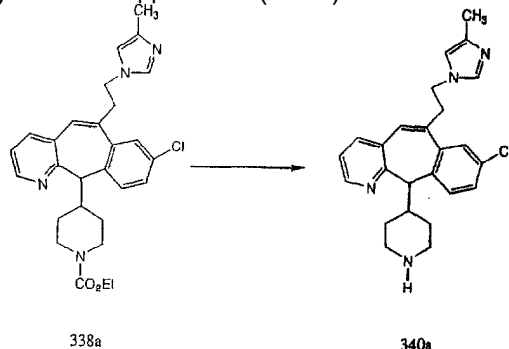


40

50

чистые 4- и 5-замещенные (-)-энантиомеры, а затем, после обработки трифенилметилхлоридом по методике, описанной в Примере 11, соединения далее разделяют на чистые изомеры 4-замещенного соединения (338a) (МС, $M^+ = 491$; т. пл. = 72,1-73,0°C) и (338b) (МС, $M^+ = 491$; т. пл. = 68,9 -69,0°C) и 5-замещенного соединения (339a) и (339b).

С Получение соединения (340a).

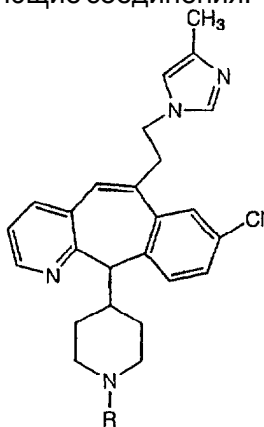


Раствор соединения (338a), полученного выше на стадии В (0,035 г, 0,071 ммоль), в 4 н. растворе HCl (2,0 мл) кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Раствор охлаждают до комнатной температуры, подщелачивают раствором NH_4OH и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют, получая чистый изомер 1, соединение (340a) (0,0334 г, выход 100%, $MH^+ = 419,1$; т. пл. = 60,3-61,0°C).

Способом, аналогичным использованному выше, применяя соединение (338b) (изомер 2), получают соединение (340b) ($MH^+ = 419,1$).

ПРИМЕРЫ 148-156

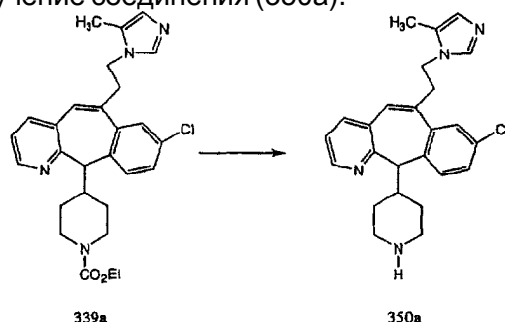
Используя в качестве исходного (+)- или (-)-изомер соединения (340) и вводя его в реакцию аналогичным образом с использованием методики, указанной в приведенной ниже таблице, и соответствующего изоцианата, хлорформмата или сульфонилхлорида, получают следующие соединения:



Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
148	Пример получения 4, стадия А	BOC	341	МС МН ⁺ = 519 т. пл. = 90,2 - 91,0 °C
149	Пример 13		342 изомер 1	МС МН ⁺ = 545 т. пл. = 58,8 - 59,6 °C
150	Пример 13		343 изомер 2	МС МН ⁺ = 545 т. пл. = 60,8 - 61,2 °C
151	Пример 13		344 изомер 1	МС МН ⁺ = 545 т. пл. = 98,7 - 99,5 °C
152	Пример 13		345 изомер 2	МС МН ⁺ = 545 т. пл. = 111,3 - 112,0 °C
153	Пример 13		346 изомер 1	МС МН ⁺ = 544 т. пл. = 77,1 - 77,8 °C
154	Пример 13		347 изомер 2	МС МН ⁺ = 544 т. пл. = 78,9 - 79,0 °C
155	Пример 13		348 изомер 1	МС МН ⁺ = 497 т. пл. = 87,4 - 88,0 °C
156	Пример 13		349 изомер 2	МС МН ⁺ = 497 т. пл. = 88,8 - 89,0 °C

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 39

Получение соединения (350a).

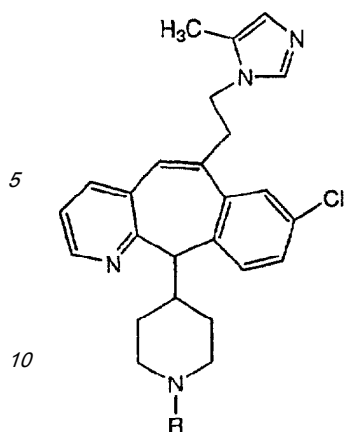


Соединение (339a) вводят в реакцию способом, аналогичным описанному в Примере получения 38, стадия С, и получают соединение (350a) (изомер 1) (0,13 г, выход 76%, МН⁺ = 419,3).

Соединение (350b) (изомер 2) получают таким же образом, как и выше.

ПРИМЕРЫ 157-160

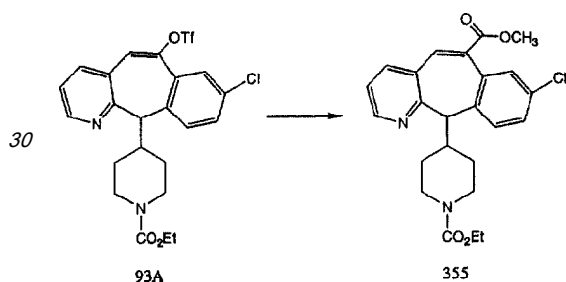
Используя в качестве исходного (+)- или (-)-изомер соединения (350) и вводя его в реакцию аналогичным образом с использованием методики, указанной в приведенной ниже таблице, и соответствующего Вос или изоцианата, получают следующие соединения:



Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
157	Пример получения 4, стадия А	BOC	351 изомер 1	МС MH^+ = 519 т. пл. = 87,8 - 88,2 °C
158	Пример получения 4, стадия А	BOC	352 изомер 2	МС MH^+ = 563
159	Пример 13		353 изомер 1	МС MH^+ = 563 т. пл. = 89,0 - 89,9 °C
160	Пример 13		354 изомер 2	МС MH^+ = 545 т. пл. = 130,1 - 131,0 °C

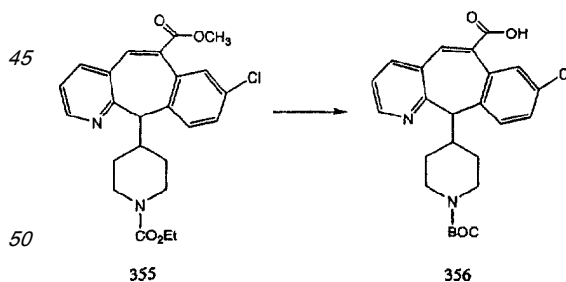
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 40

А Соединение(355).



К раствору соединения (93A), полученного в Примере получения 7, стадия А (2,92 г, 5,5 моль), в безводном толуоле (70 мл) и MeOH (10 мл) прибавляют трифенилфосфин (0,72 г, 2,75 ммоль), DBU (1,11 мл, 7,42 ммоль) и $PdCl_2$ (0,097 г, 0,55 ммоль). Полученный раствор продувают с помощью CO (100 фунтов/дюйм²), затем 5 ч нагревают при 80°C. Раствор охлаждают до комнатной температуры, продувают азотом и выпаривают досуха, получая коричневое масло. Продукт очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смесей от 1% MeOH/99% CH_2Cl_2 до 4% MeOH/96% CH_2Cl_2 , и получают соединение (355) (2,22 г, выход 92,5%, MH^+ 441,1).

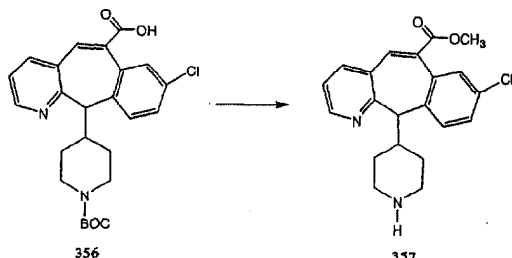
В Получение соединения (356).



Раствор соединения (355), полученного в Примере получения 40, стадия А (2,2 г, 4,99 моль), в 6 н. растворе HCl (50 мл) в течение ночи нагревают при 100-110°C. Раствор

охлаждают до комнатной температуры и выпаривают досуха, получая неочищенный продукт. К раствору неочищенного вещества в MeOH (50 мл) и H₂O (1 мл) при 0°C прибавляют Вос-ангидрид (1,63 г, 7,48 ммоль). Полученный раствор подщелачивают 1 н. раствором NaOH до pH = 8,5-9,5 и 2 ч перемешивают при 0°C, а затем выпаривают досуха и экстрагируют с помощью смеси EtOAc -5% раствор лимонной кислоты. Органический слой промывают с помощью H₂O, затем рассола, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая соединение (356) в виде желтого твердого вещества (2,29 г, выход 100%, МН⁺ = 455,1).

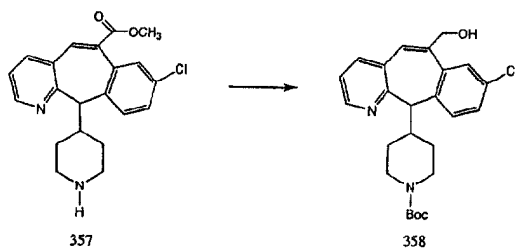
С Получение соединения (357).



К раствору соединения (356), полученного выше в Примере получения 40, стадия В (2,26 г, 4,97 ммоль), в безводном бензоле (18,0 мл) и MeOH (2 мл) в течение 5 мин прибавляют (триметилсилил)дiazометан (3 мл, 5,99 ммоль) в 2 М 1 н. гексане. Полученный раствор 1 ч перемешивают при комнатной температуре, затем выпаривают досуха, получая 2,33 г неочищенного вещества (МН⁺ = 369).

Раствор неочищенного вещества (полученного выше) в 4 н. растворе HCl в диоксане (25 мл) 1 ч перемешивают при комнатной температуре. Затем реакционную смесь выпаривают досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смесей от 2% MeOH/98% CH₂Cl₂ до 6% MeOH/94% CH₂Cl₂, а затем 50% (10% NH₄OH/CH₃OH/50% CH₂Cl₂). Собранные фракции выпаривают досуха и разбавляют с помощью CH₂Cl₂. Затем органический раствор промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая соединение (357) (1,26 г, выход 68,3%, МН⁺ = 369).

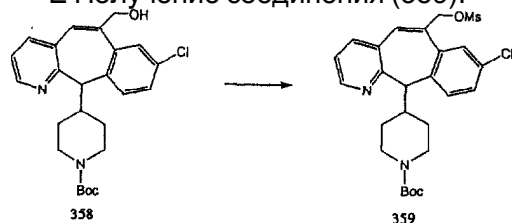
Д Получение соединения (358).



К раствору соединения (357), полученного выше в Примере получения 40, стадия С (0,6 г, 1,62 ммоль), в безводном THF (6 мл) при 0°C прибавляют DIBAL (1 М раствор в толуоле) (9,78 мл, 9,78 ммоль). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Затем реакцию останавливают с помощью MeOH и реакционную смесь выпаривают досуха, получая неочищенный продукт.

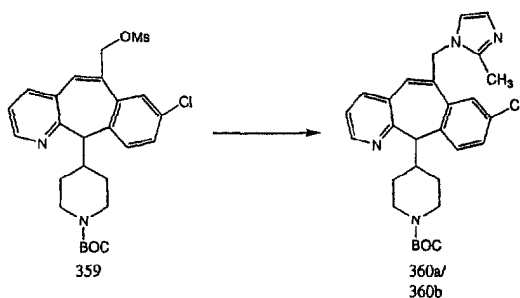
К неочищенному веществу (полученному выше) в MeOH при 0°C прибавляют Вос-ангидрид (1,06 г, 4,9 ммоль). Полученный раствор подщелачивают 1 н. раствором NaOH до pH = 8,5 -9,5 и 1 ч перемешивают, а затем выпаривают досуха. Неочищенное вещество разбавляют с помощью CH₂Cl₂ с получением взвеси. Затем осадок фильтруют через целит и CH₂Cl₂ промывают с помощью H₂O, затем рассола, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха. Неочищенный спирт (358) (1,27 г, выход 100%) используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Е Получение соединения (359).



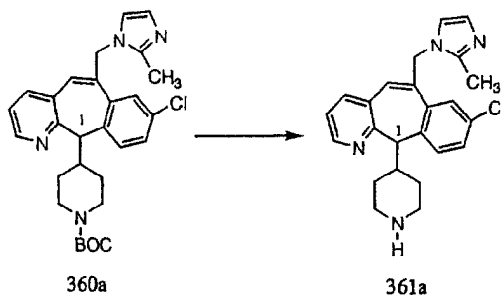
К охлажденному раствору спирта (358), полученному выше на стадии D (1,2 г, 2,73 ммоль), в безводном CH_2Cl_2 (12 мл) при 0°C прибавляют триэтиламин 1,14 мл, 8,18 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,3 мл, 4,1 ммоль). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение ночи, затем реакцию останавливают с помощью H_2O и перемешивают 10 мин. Реакционную смесь промывают водой, затем рассолом, фильтруют и выпаривают досуха, получая соединение (359) (1,22 г, выход 86%).

F Получение соединений (360a) и (360b).



К раствору безводного DMF (5 мл) при 0°C прибавляют NaN (0,19 г, 8,18 ммоль) и 2-метилимидазол (0,67 г, 8,18 ммоль). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают 20 мин. К этой реакционной смеси прибавляют раствор соединения (359), полученного выше на стадии Е (1,22 г, 2,3 ммоль), в безводном DMF (5 мл). Полученный раствор перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, затем разбавляют с помощью EtOAc и промывают водой, затем рассолом. Органический слой сушат над Na_2SO_4 , концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя с помощью смесей от 1% $\text{MeOH}/99\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$ до 5% $\text{MeOH}/95\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают продукт в виде смеси изомеров (1,18 г, выход 100%, $\text{MH}^+ = 505,2$). Разделение смеси продуктов с помощью ВЭЖХ с использованием препаративной колонки AD и с элюированием смесью 25% IPA/75% гексан/0,2% DEA (в изократическом режиме 60 мл/мин) дает чистый изомер 1 (360a) (0,251 г, $\text{MH}^+ = 505,1$) и изомер 2 (360b) (0,251 г, $\text{MH}^+ = 505,1$) в виде светло-розовых соединений.

G Получение соединений (361 a) и (361 b).

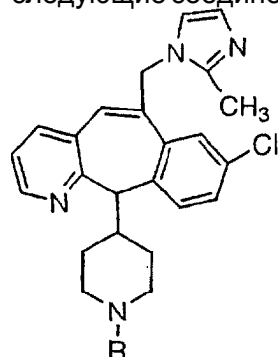


Раствор соединения (360a) (изомер 1), полученного выше на стадии F (0,2 г, 0,4 ммоль), в 4 н. растворе HCl в диоксане (10 мл) 2 ч перемешивают при комнатной температуре, затем выпаривают досуха и получают соединение (361 a) (0,292 г, выход 100%).

Соединение (361b) (изомер 2) получают способом, аналогичным использованному выше, с использованием в качестве исходного соединения (361 b), полученного в Примере получения 40, стадия F.

ПРИМЕРЫ 161-166

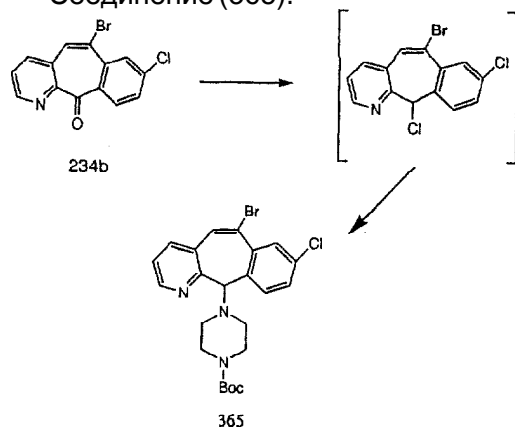
Используя в качестве исходного (+)- или (-)-изомер соединения (361) и вводя его в реакцию способом, сходным с описанным в Примере 13, и с использованием соответствующего изоцианата, указанного в приведенной ниже таблице, получают следующие соединения:



Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
161	Пример 13		362a изомер 1	МС МН ⁺ = 548
162	Пример 13		362b изомер 2	МС МН ⁺ = 548
163	Пример 13		363a изомер 1	МС МН ⁺ = 541
164	Пример 13		363b изомер 2	МС МН ⁺ = 541
165	Пример 13		364a изомер 1	МС МН ⁺ = 558
166	Пример 13		364b изомер 2	МС МН ⁺ = 558
166.1	Пример 13		364c	т. пл. = 201,5 - 208,3 °С

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 41

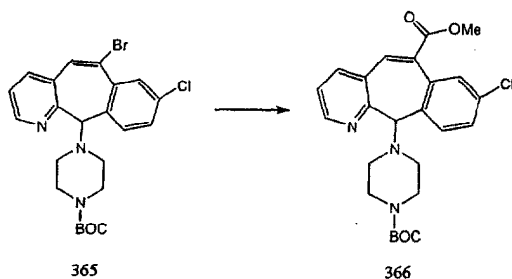
Соединение (365).



В основном таким же образом, как в Примере получения 23, стадии A-D, с использованием 6-бромзамещенного продукта, полученного на стадии В, т. е. соединения (234b), получают соединение (365) (76,6 г, выход 100%).

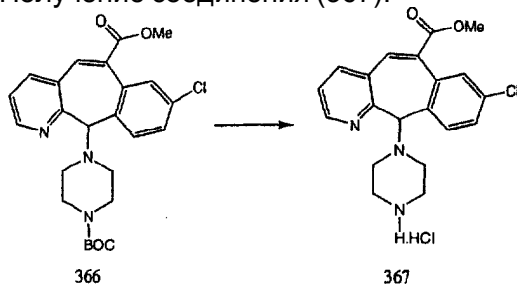
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 42

А Получение соединения (366).



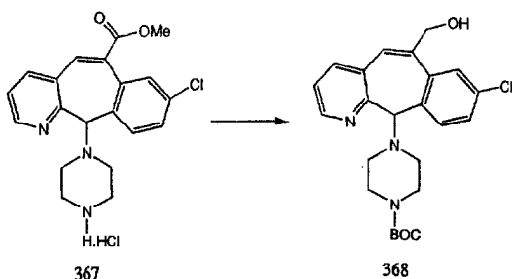
К раствору соединения (365), полученного в Примере получения 41 (4,0 г, 8,16 ммоль), в толуоле (75 мл) и MeOH (20 мл) прибавляют трифенилфосфин (1,099 г, 4,08 ммоль), DBU (1,7 г, 11,02 ммоль) и хлорид палладия (0,145 г, 0,82 ммоль). Полученный раствор в течение 5 ч обрабатывают с помощью CO при 78-82°C и давлении 100 фунтов/дюйм², а затем экстрагируют с помощью EtOAc-H₂O. Объединенные органические слои затем промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке, элюируя смесью 30% EtOAc/70% гексан, и получают соединение (366) (3,12 г, выход 100%, МН⁺ = 470,1).

В Получение соединения (367).



Раствор соединения (366), полученного выше на стадии А (3,1 г, 6,6 ммоль), в 4 М растворе HCl/диоксан (1,20 мл) перемешивают в течение 3 ч, а затем концентрируют досуха и получают неочищенную соль - соединение (367) (3,89 г, выход 100%, МН⁺ = 370,2).

С Получение соединения (368).



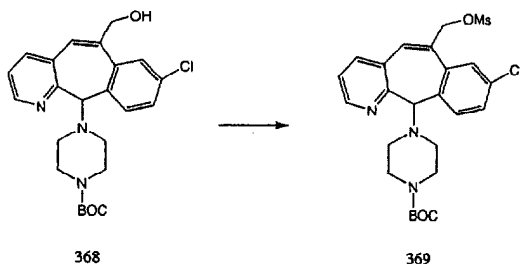
К раствору соединения (367), полученного выше на стадии В (3,43 г, 8,45 ммоль), в THF (60 мл) при 0°C прибавляют DIBAL (7,21 г, 50,7 ммоль). Полученный раствор нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение ночи, а затем концентрируют досуха, после чего прибавляют Вос-ангидрид (3,69 г, 16,9 ммоль). Затем реакционную смесь экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - H₂O, фильтруют, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют досуха, получая соединение (368) (3,75 г, выход 100%, W = 442,4).

С.1 Альтернативный способ получения соединения (368).

Раствор соединения (366), полученного выше на стадии А (23,46 г, 50,98 ммоль), в CH₂Cl₂ - MeOH - H₂O (120 мл, 600 мл, 60 мл соответственно) смешивают с LiOH (12,0 г, 350,88 ммоль) и при 40°C нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Из реакционной смеси удаляют растворитель и остаток разбавляют с помощью CH₂Cl₂ и подкисляют до pH = 6 с помощью 1 н. раствора HCl. Органический слой отделяют и

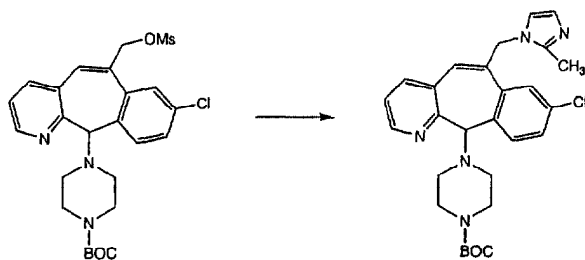
промывают водой, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Продукт растворяют в THF (285 мл) при 0°C . Прибавляют триэтиламин (6 мл, 42,97 ммоль) и этилхлорформиат (4,1 мл, 42,97 ммоль) и 1 ч перемешивают при 0°C . Реакционную смесь фильтруют и фильтрат охлаждают до -70°C . К этому фильтрату прибавляют NaBH_4 (3,97 г, 104,94 ммоль) и 1 ч перемешивают при -70°C , после чего по каплям прибавляют 40 мл MeOH. Растворители удаляют и остаток растворяют в метиленхлориде, промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 , затем рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют, получая соединение (368) в виде твердого вещества.

D Получение соединения (369).



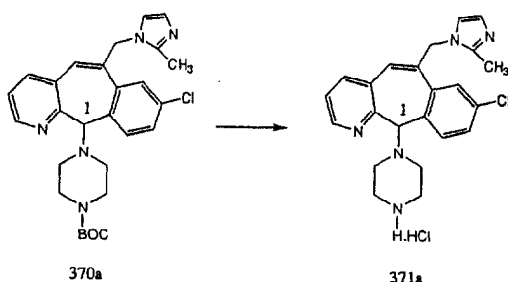
К раствору соединения (368), полученного выше на стадии C (3,74 г, 8,46 ммоль), в CH_2Cl_2 (100 мл) прибавляют триэтиламин (3,5 мл, 25,38 ммоль) и метансульфонилхлорид (1,45 г, 2,7 ммоль). Полученный раствор в течение ночи перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота, а после этого промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , затем рассолом и сушат над Na_2SO_4 , получая мезилат (369) (3,86 г, выход 88%).

E Получение соединений (370a) и (370b).



К раствору 2-метилимидазола (2,43 г, 29,68 ммоль) в DMF (30 мл) в атмосфере N_2 прибавляют NaNH (0,53 г, 22,3 ммоль) и 10 мин перемешивают, а затем прибавляют соединение (369), полученное выше на стадии D (3,86 г, 7,42 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи. Затем раствор концентрируют досуха и экстрагируют с помощью EtOAc-NaHCO_3 , сушат над Na_2SO_4 и концентрируют. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на колонке, элюируя с помощью 2% Me-OH- NH_3 /98% CH_2Cl_2 , и получают смесь изомеров. Последующее разделение проводят с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с использованием колонки AD, элюируя смесью 25% IPA/75% гексан/0,2% DEA, и получают чистое соединение (370a) (изомер 1) (0,160 г) и соединение (370b) (изомер 2) (0,140 г) ($\text{MH}^+ = 506,1$).

F Получение соединений (371a) и (371b).



Раствор соединения (370a) (изомер 1), полученного выше на стадии Е (0,105 г, 0,21 ммоль), в 4М растворе HCl/диоксан (10 мл) 3 ч перемешивают при комнатной температуре и концентрируют досуха и получают соединение (371a) (0,147 г, выход 100%).

Соединение (370b) (изомер 2), полученное на стадии Е, обрабатывают таким же образом, как и изомер 1 выше, и получают соединение (371b) (изомер 2).

ПРИМЕР 167

Получение соединения (372).

К раствору соединения (371a) (1,3 г, 2,94 ммоль) в CH₂Cl₂ (60 мл) прибавляют триэтиламин (1,3 мл, 9,4 ммоль) и п-цианофенилизоцианат (0,466 г, 3,24 ммоль).

Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ и насыщенного раствора NaHCO₃. Органический слой сушат над Na₂SO₄, выпаривают и остаток очищают с помощью хроматографии на колонке, элюируя смесью 1-2% MeOH - NH₃/98% CH₂Cl₂, и получают соединение (372) (0,870 г, выход 48%), см. приведенную ниже таблицу.

ПРИМЕР 168

Получение соединения (373).

Соединение (371b) (изомер 2) вводят в реакцию аналогично тому, как это описано в Примере 13, с использованием п-цианофенилизоцианата и получают соединение (373), см. приведенную ниже таблицу.

ПРИМЕР 169

Получение соединения (374).

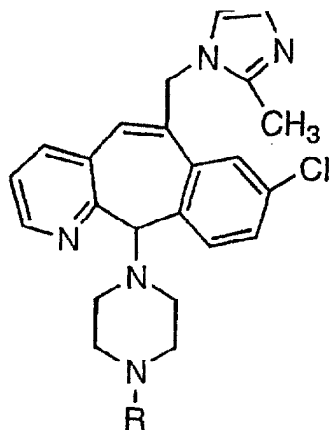
Соединение (371a) (изомер 1) вводят в реакцию аналогично тому, как это описано в Примере 13, с использованием п-цианофенилизоцианата и получают соединение (374), см. приведенную ниже таблицу.

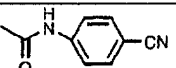
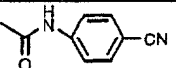
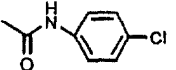
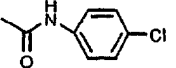
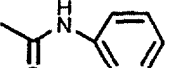
ПРИМЕР 170

Получение соединения (375).

Соединение (371b) (изомер 2) вводят в реакцию аналогично тому, как это описано в Примере 13, с использованием п-хлорфенилизоцианата и получают соединение (375), см. приведенную ниже таблицу.

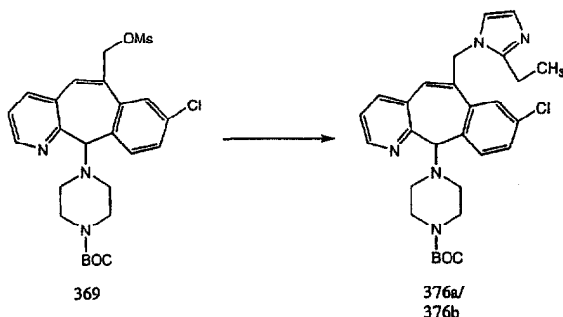
ПРИМЕРЫ 167-170



Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
167	Пример 13		372 изомер 1, S-изомер	МС МН ⁺ = 550
168	Пример 13		373 изомер 2, R-изомер	МС МН ⁺ = 550
169	Пример 13		374 изомер 1, S-изомер	МС МН ⁺ = 559
170	Пример 13		375 изомер 2, R-изомер	МС МН ⁺ = 559
170.1	Пример 13		375.1 изомер 1	МС МН ⁺ = 525

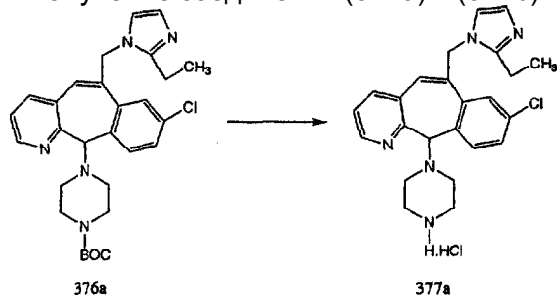
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 43

А Получение соединений (376a) и (376b).



К раствору 1-этилимидазола (0,33 г, 3,46 ммоль) в DMF (5 мл) в атмосфере азота прибавляют NaNH (0,083 г, 3,46 ммоль) и 10 мин перемешивают, а затем прибавляют соединение (369), полученное в Примере получения 42, стадия D (0,6 г, 1,15 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Затем раствор выпаривают досуха, разбавляют этилацетатом, промывают бикарбонатом натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют досуха. Реакционную смесь очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 3% MeOH/97% CH₂Cl₂, и получают смесь изомеров. Последующее разделение проводят с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки AD и получают чистое соединение (376a) (изомер 1) и соединение (376b) (изомер 2) (МН⁺ = 520,1).

В Получение соединений (377a) и (377b).

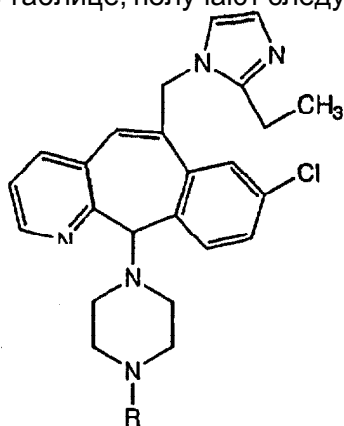


Раствор соединения (376a), полученного на стадии А (0,107 г, 0,2 ммоль), в 4 М растворе HCl в диоксане (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем концентрируют досуха, получая соединение (377a) (изомер 1) (0,13 г, выход 100%, МН⁺ = 420,1).

Соединение (376b) вводят в реакцию способом, аналогичным использованному выше, и получают соединение (377b) (изомер 2) (МН⁺ = 420,1).

ПРИМЕРЫ 171-174

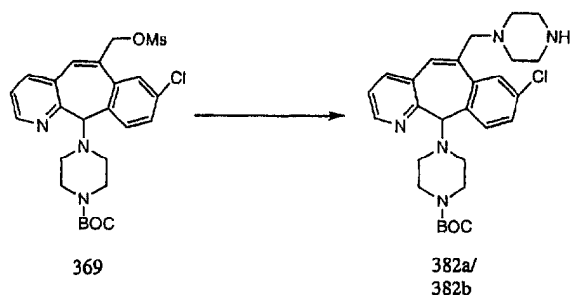
С использованием соответствующего (+)- или (-)-изомера соединения (377) в качестве исходного вещества и путем введения его в реакцию аналогично тому, как это описано в Примере 13, с использованием соответствующего изоцианата, указанного в приведенной ниже таблице, получают следующие соединения:



Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
171	Пример 13		378 изомер 1	МС МН ⁺ = 504
172	Пример 13		379 изомер 2	МС МН ⁺ = 504
173	Пример 13		380 изомер 1	МС МН ⁺ = 573
174	Пример 13		381 изомер 2	МС МН ⁺ = 573

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 44

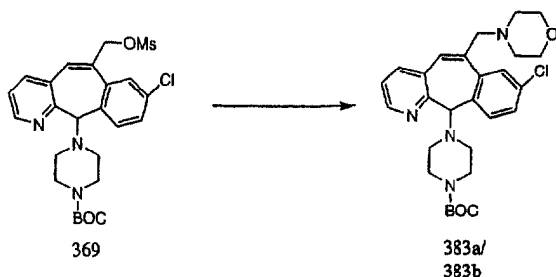
Соединения (382a) и (382b).



К раствору соединения (369), полученного в Примере получения 42, стадия D (0,5 г, 0,96 ммоль), в CH₃CN (80 мл) прибавляют пиперазин (0,25 г, 2,88 ммоль) и 2,6-бис(диметил)-1-метилпиперидин (0,597 г, 3,84 ммоль). Полученный раствор 4 ч перемешивают при комнатной температуре, концентрируют досуха и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - NaHCO₃. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄ и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 3% MeOH/97% CH₂Cl₂, и получают продукт, состоящий из 2 изомеров (0,28 г, выход 57%). Эти два изомера разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной колонки адм получают чистое соединение (382a) (изомер 1) (0,136 г, МН⁺ = 510,3) и соединение (382b) (изомер 2) (0,14 г, МН⁺ = 510,3).

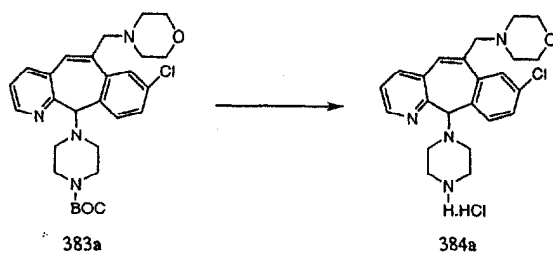
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 45

А Соединения (383a) и (383b).



К раствору соединения (369), полученного в Примере получения 42, стадия D (1,2 г, 2,31 ммоль), в CH_3CN (100 мл) прибавляют морфолин (0,8 г, 9,23 ммоль) и 2,6-бис(диметил)-1-метилпиперидин (1,9 г, 12,24 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 1% NH_3 - $\text{MeOH}/99\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают продукт, состоящий из двух изомеров (1,1 г, выход 82%). Эти два изомера разделяют помощью ВЭЖХ с использованием хиральной колонки AD и получают чистое соединение (383a) (изомер 1) (0,24 г, $\text{MH}^+ = 425,1$) и соединение (383b) (изомер 2) (0,112 г, $\text{MH}^+ = 425,1$).

В Получение соединения (384a).

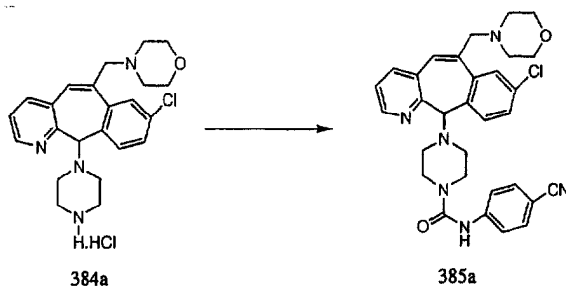


Раствор соединения (383a), полученного на стадии А (0,19 г, 0,37 ммоль), в 4 М растворе HCl /диоксан (25 мл) 2,5 ч перемешивают при комнатной температуре и концентрируют досуха, получая соединение (384a) (0,194 г, $\text{MH}^+ = 411,1$).

Соединение (384b) получают способом, аналогичным использованному выше, с использованием в качестве исходного соединения (383b), полученного на стадии А.

ПРИМЕР 175

Получение соединений (385a) и (385b).



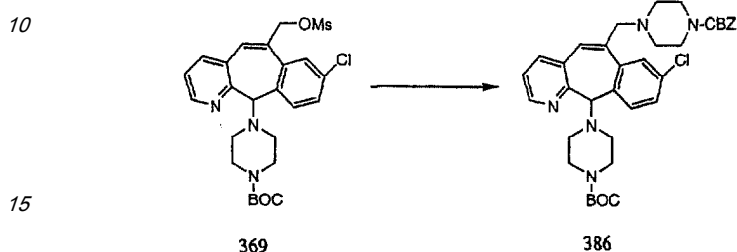
К раствору соединения (384a), полученного выше в Примере получения 45, стадия В (0,05 г, 0,11 ммоль), в безводном CH_2Cl_2 (5 мл) прибавляют триэтиламин (0,036 г, 0,36 ммоль) и 4-цианофенилизотиоцианат (0,018 г, 0,173 ммоль). Полученный раствор 4 ч перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота и концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушат

над Na_2SO_4 и концентрируют досуха, получая соединение (385а) (изомер 1) (0,06 г, выход 100%, $\text{MH}^+ = 555,4$).

С использованием в качестве исходного соединения (384b), полученного в Примере получения 45, стадия В, и проводя реакцию таким же образом, как и выше, получают

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 46

А Получение соединения (386).



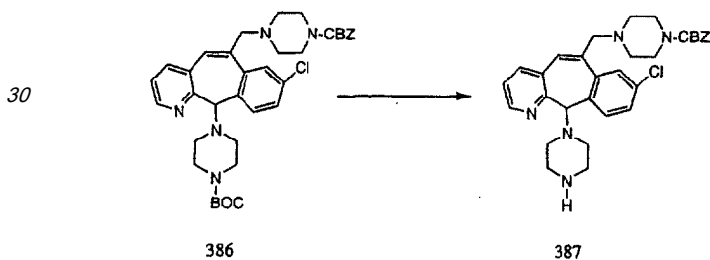
К раствору соединения (369), полученного в Примере получения 42, стадия D (3,0 г, 5,77 ммоль), в CH_3CN (150 мл) прибавляют 2,6-бис(диметил)-1-метилпиперидин (7,16 г, 16,16 ммоль) и бензил-1-пиперазинкарбоксилат (7,61 г, 34,62 ммоль). Полученный

20

раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 1% NH_3 - $\text{MeOH}/99\%$ CH_2Cl_2 , а затем смесью 30% $\text{EtOAc}/70\%$ гексан, и получают искомое соединение (386) (1,24 г, выход 67%, $\text{MH}^+ = 644,2$).

25

В Получение соединения (387).

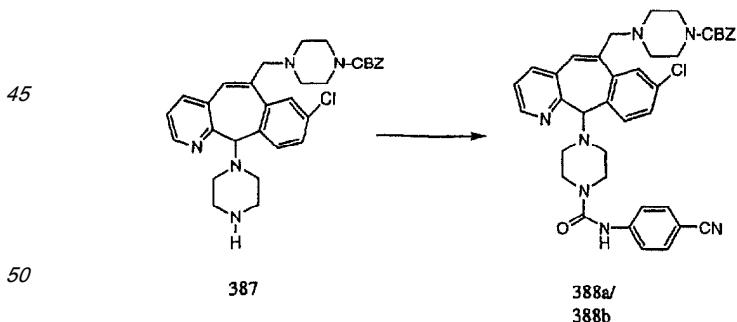


Раствор соединения (386), полученного выше на стадии А (0,5 г, 0,77 ммоль), в 4 М растворе HCl /диоксан (50 мл) 2 ч перемешивают при комнатной температуре. Затем раствор выливают на лед и подщелачивают 1 н. раствором NaOH , а после этого

40

экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют досуха, получая соединение (387) (0,43 г, выход 100%, $\text{MH}^+ = 544,5$).

С Получение соединений (388а) и (388b).

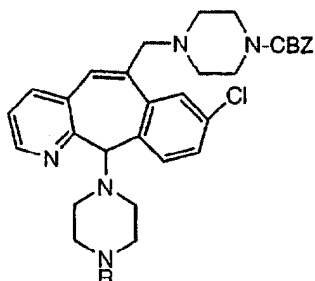


Соединение (387), полученное выше на стадии В, вводят в реакцию способом,

аналогичным описанному в Примере 175, и получают смесь 2 изомеров (0,102 г, выход 55%). Последующее разделение изомеров с помощью ВЭЖХ на хиральной колонке AD дает чистое соединение (388a) (изомер 1) (0,05 г, $MH^+ = 688,2$) и соединение (388b) (изомер 2) (0,048 г, $MH^+ = 688,2$)

ПРИМЕРЫ 176 И 177

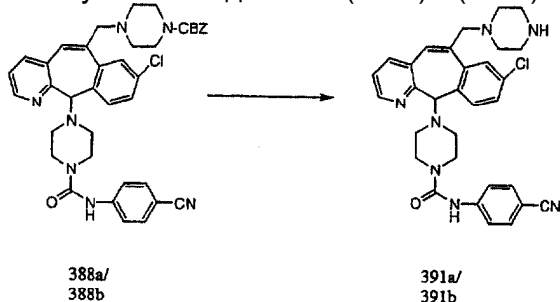
Соединение (387), полученное в Примере получения 46, стадия В, вводят в реакцию способом, аналогичным описанному в Примере 175, и с использованием соответствующего изоцианата, указанного в приведенной ниже таблице, и получают следующие соединения:



Пример №	Методика	R =	Соединение №:	Физические характеристики
176	Пример 175		389 изомер 1	МС $MH^+ = 688$
177	Пример 175		390 изомер 2	МС $MH^+ = 688$

ПРИМЕР 178

Получение соединений (391a) и (391b).

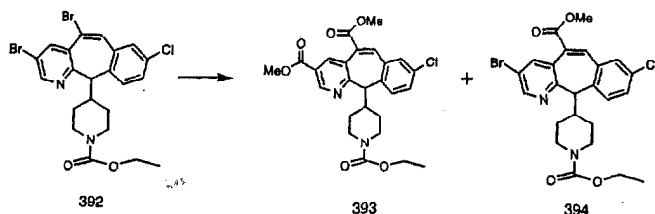


К раствору соединения (388a), полученного в Примере получения 46, стадия С (0,05 г, 0,086 ммоль), в CH_3CN (1 мл) при $0^\circ C$ прибавляют йодтриметилсилан (0,05 мл, 0,343 ммоль). Полученный раствор 1 ч перемешивают при $0^\circ C$ и концентрируют досуха. Затем остаток выливают в 1 н. раствор HCl , а после этого экстрагируют эфиром. Затем водный слой подщелачивают 10% раствором NH_4OH и после этого экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют досуха, получая соединение (391a) (изомер 1) (0,02 г, выход 42,5%, $MH^+ = 554,1$).

С использованием в качестве исходного соединения (388b), полученного в Примере получения 46, стадия С, и проводя реакцию таким же образом, как и выше, получают соединение (391b) (изомер 2) ($MH^+ = 554,1$).

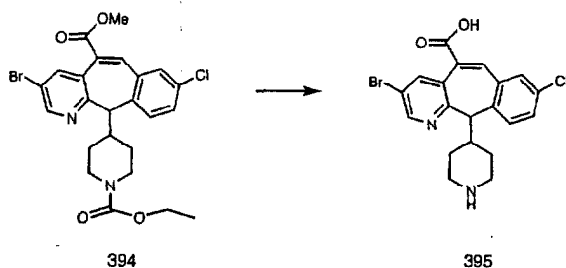
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 47

А Соединение (394).



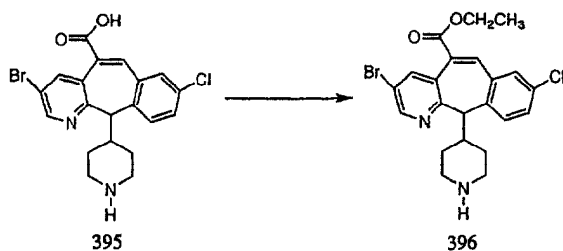
К раствору соединения (392) (5,0 г, 9,24 ммоль), полученного по методике, описанной в Journal of Medicinal ChemiStrY (1988), 41(10), 1563, в MeOH (20 мл) и толуоле (50 мл) при комнатной температуре прибавляют трифенилфосфин (1,21 г, 4,62 ммоль), DBU (1,90 г, 12,48 ммоль) и хлорид палладия (0,16 г, 0,92 ммоль). Полученный раствор 6 ч перемешивают при 80°C, а затем в течение ночи при комнатной температуре. Затем раствор концентрируют досуха и получают два продукта. Искомый продукт очищают с помощью хроматографии на колонке с нормальной фазой силикагеля, элюируя смесью 30% EtOAc/70% гексан, и получают белое твердое соединение (394) (2,24 г, выход 47%, $MH^+ = 521,1$).

В Получение соединения (395).



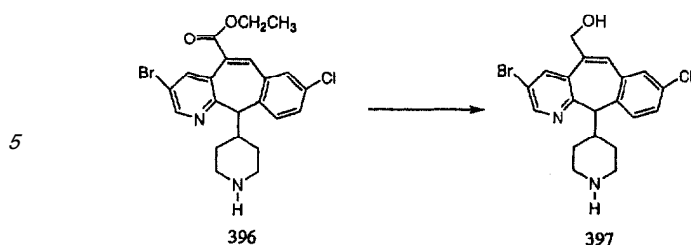
Раствор соединения (394), полученного выше на стадии А (2,38 г, 4,58 ммоль), в концентрированной HCl (40 мл) кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры и подщелачивают раствором NH_4OH , а после этого экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют досуха, получая белое твердое соединение (395) (1,03 г, выход 52%, $MH^+ = 435,1$).

С Получение соединения (396).



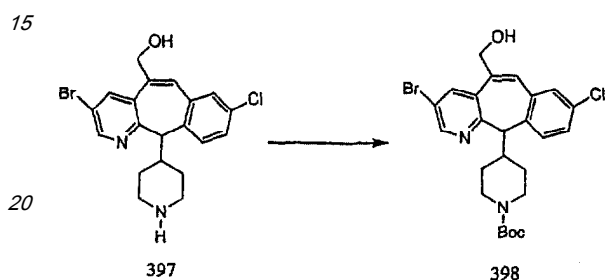
Через раствор соединения (395), полученного на стадии В (1,03 г, 2,37 ммоль), в чистом EtOH (50 мл) в течение 5 мин барботируют безводный газообразный CH_2Cl_2 . Затем раствор 30 мин нагревают при 60°C, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха, получая соединение (396) (1,1 г, выход 100%, $MH^+ = 463,1$).

Д Получение соединения (397).



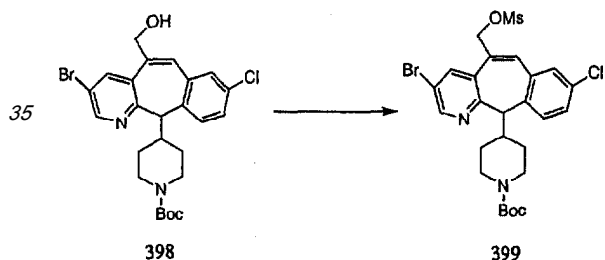
10 К раствору соединения (396), полученного на стадии С (1,09 г, 2,19 ммоль), в THF (10 мл) при 0°C по каплям прибавляют DIBAL/толуол (11,0 мл, 10,95 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем реакцию останавливают с помощью H₂O и концентрируют досуха, получая светло-коричневое твердое соединение (397) (1,2 г, выход 100%, МН⁺ = 421,1).

Е Получение соединения (398).



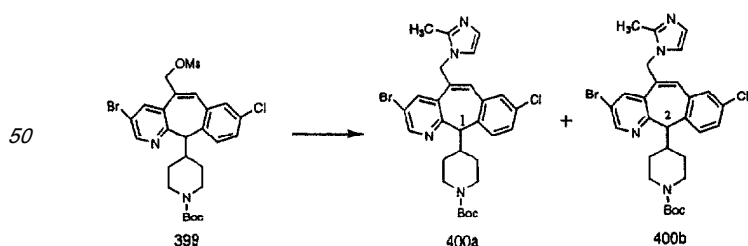
25 К раствору соединения (397), полученного на стадии D (0,92 г, 2,19 ммоль), в смеси 50% MeOH/1% H₂O (50 мл) при комнатной температуре прибавляют Вос-ангидрид (0,95 г, 4,38 ммоль). Значение pH полученного раствора доводят до 9 и его 4 ч перемешивают при комнатной температуре, затем концентрируют досуха, после чего экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - H₂O. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая светло-коричневое твердое соединение (398) (0,91 г, выход 80%, МН⁺ = 521,1).

30 F Получение соединения (399).



40 К раствору соединения (398), полученного на стадии Е (0,91 г, 1,75 ммоль), в CH₂Cl₂ (10 мл) прибавляют триэтиламин (0,73 мл, 5,25 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,3 г, 2,62 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем промывают раствором NaHCO₃, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая мезилат в виде светло-желтого твердого соединения (399) (0,94 г, выход 90%).

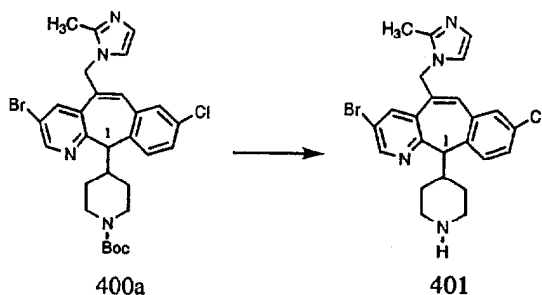
45 G Получение соединений (400a) и (400b).



К раствору соединения (399), полученного на стадии F (0,93 г, 1,60 ммоль), в DMF

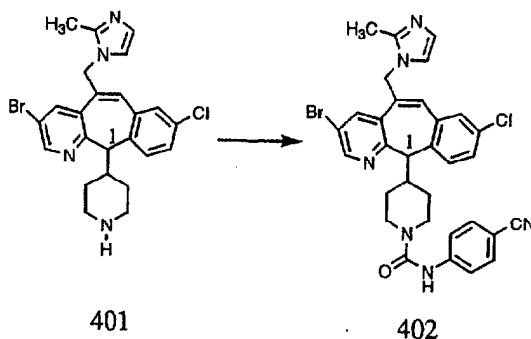
(10 мл) в атмосфере азота прибавляют 2-метилимидазол (0,19 г, 2,3 ммоль) и NaH (0,037 г). Полученный раствор 15 мин перемешивают при комнатной температуре, а затем 3 ч при 90°C. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры и концентрируют досуха, а после этого экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - NaHCO₃. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют и очищают с помощью хроматографии на колонке с нормальной фазой силикагеля, элюируя смесью 5% MeOH - NH₃/95% CH₂Cl₂, и получают смесь двух изомеров в виде светло-красного твердого вещества (0,39 г, выход 42%, МН⁺ = 585,1). Эти 2 изомера разделяют с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки AD, элюируя смесью 15% IPA/85% гексан/0,2% DEA, и получают соединение (400a) (изомер 1) в виде светло-коричневого твердого вещества (0,10 г, выход 11%) и соединение (400b) (изомер 2) в виде белого твердого вещества (0,10 г, выход 11%).

Н Получение соединения (401).

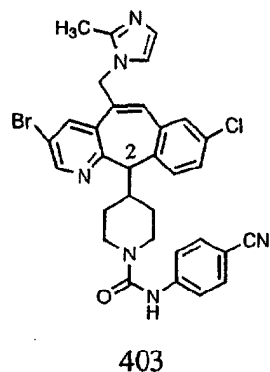


Раствор соединения (400a) (изомер 1), полученного выше на стадии G (0,07 г, 0,12 ммоль), в 4 М растворе HCl/диоксан (3 мл) 3 ч перемешивают при комнатной температуре, затем концентрируют досуха, получая белое твердое соединение (401) (0,06 г, выход 100%).

І Получение соединения (402).



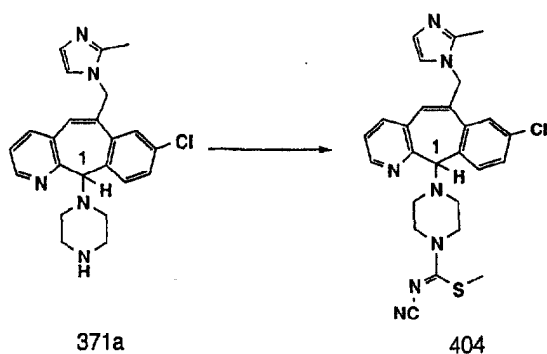
К раствору соединения (401), полученного выше на стадии Н (0,057 г, 0,12 ммоль), в CH₂Cl₂ (5 мл) в атмосфере азота прибавляют триэтиламин (0,026 г, 0,20 ммоль) и 4-цианопенилизоцианат (0,019 г, 0,13 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - NaHCO₃. Объединенные органические слои сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая соединение (402) (изомер 1) в виде белого твердого вещества (0,053 г, выход 70%, МН⁺ = 629,3).



Соединение (400b) вводят в реакцию способом, аналогичным использованному выше на стадиях H и I, и получают соединение (403) (изомер 2) (0,059 г, выход 79%, $MH^+ = 629,3$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 48

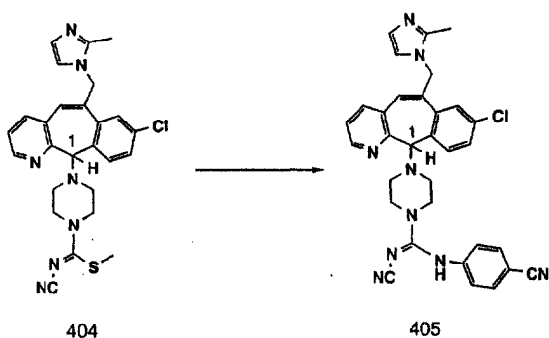
Соединение (404).



Соединение (371a) (изомер 1), полученное в Примере получения 42, стадия F (70 мг, 0,17 ммоль), растворяют в 1 мл этанола и 50 мкл триэтиламина. Прибавляют диметил-N-цианимидотиокарбонат (45 мг, 0,29 ммоль) и реакционную смесь 24 ч перемешивают при 85°C. Этанол выпаривают при пониженном давлении и продукт хроматографируют на силикагеле, используя смесь 5% раствор аммиака в метаноле - дихлорметан, и получают 47 мг искомого соединения (404) (МС ББА, $M + 1 = 504$).

ПРИМЕР 179

Получение соединения (405).

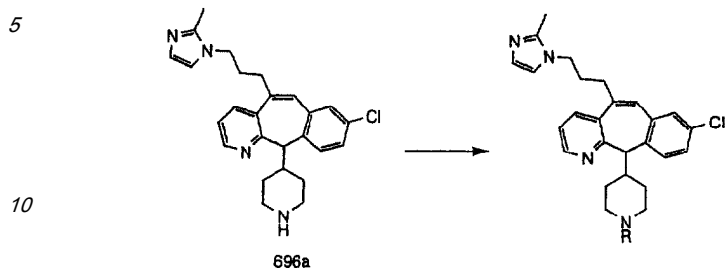


К раствору п-циананилина (53 мг, 0,45 ммоль) в 1 мл N,N-диметилформамида прибавляют гидрид натрия (18 мг, 0,45 ммоль). После перемешивания в атмосфере сухого азота в течение 0,5 ч, прибавляют соединение (404) (изомер 1), полученное выше в Примере получения 48 (40 мг, 0,08 ммоль), и реакционную смесь 4 ч перемешивают при 55°C. Реакционную смесь охлаждают до температуры окружающей среды и прибавляют к рассолу. Неочищенный продукт 3 раза экстрагируют дихлорметаном. Экстракты концентрируют и неочищенный продукт хроматографируют на силикагеле, используя смесь 5% раствор аммиака в метаноле/дихлорметан, и получают 17,6 мг искомого продукта

(405). МС ББА, М + 1 = 574,1.

ПРИМЕРЫ 180 И 181

Получение соединений (407) и (408).

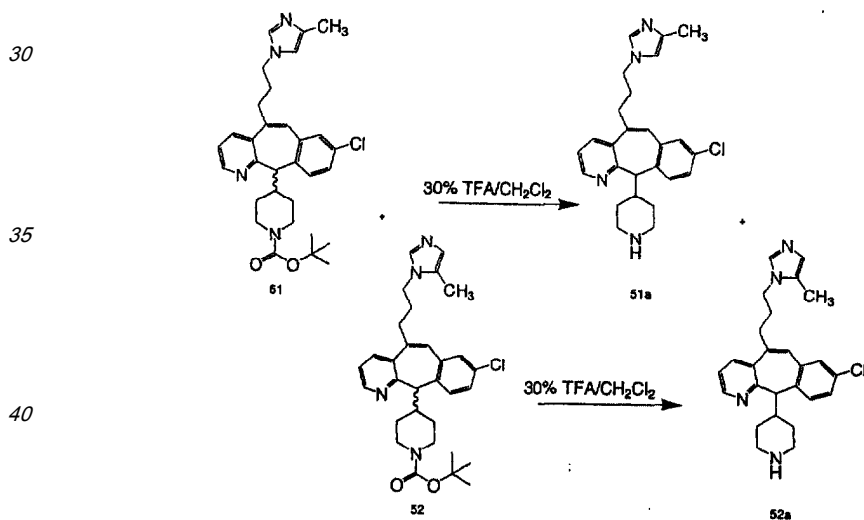


Соединение (696a), полученное в Примере получения 59, стадия В, вводят в реакцию таким же образом, как в Примере получения 48 и Примере 179, используя подходящий реагент R, и получают следующие соединения:

Пример №	R =	Соединение №:	Физические характеристики
180		407	МС ББА МН ⁺ = 601,1
181		408	МС ББА МН ⁺ = 531,1

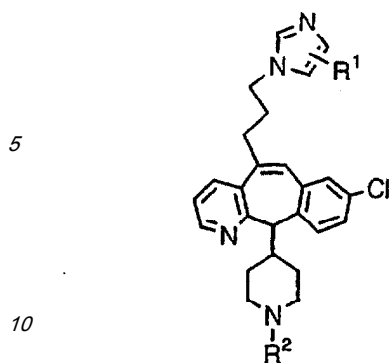
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 49

Соединения (51a) и (51b).

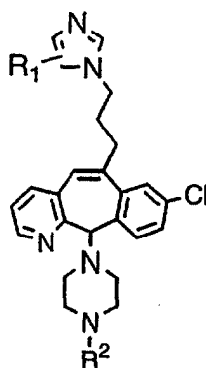


Соединения (51) и (52), полученные в Примере 11, стадия А, вводят в реакцию с TFA в CH₂Cl₂ и получают соединения (51a) и (52a).

Получение библиотеки



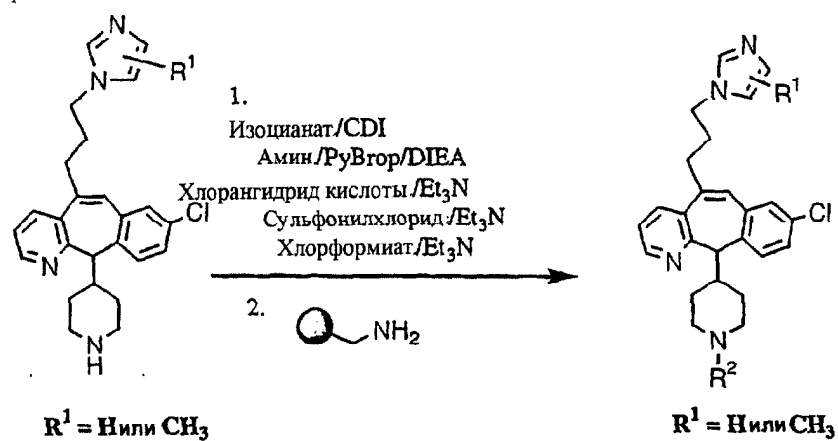
Фиг. 1



Фиг. 2

15 Библиотеку соединений получают с помощью параллельных синтезов в растворе. Общая структура этих соединений показана выше на фиг.1. Группа R^1 имидазола может означать H или CH_3 , группа R^2 у атома N1 пиперидина в этой библиотеке соединений меняется.

Библиотеку соединений получают с использованием в качестве исходных соединения (29), полученного в Примере получения 4, или соединений (51a) и (52a), полученных
 20 выше в Примере получения 49, как это показано на схеме А. Синтез начинают в пробирках путем введения соединений (29), (51a) или (52a) с множеством эквивалентов различных изоцианатов, аминов, кислот, хлорангидридов кислот, сульфонилхлоридов и хлорформиатов в дихлорметане или хлороформе. Если необходимым продуктом является мочевины, то реакцию можно проводить непосредственно с использованием изоцианатов или, альтернативно, в течение нескольких часов обрабатывать амины с помощью CDI с
 25 последующей обработкой исходных соединений этим раствором в течение ночи. Если используют кислоты, то реакцию проводят в течение ночи в присутствии осуществляющего реакцию сочетания реагента, такого как PyBrop, и основания, такого как DIEA (диизопропилэтиламин). Если используют хлорангидриды кислот, сульфонилхлориды или
 30 хлорформиаты, то реакцию обычно проводят в присутствии триэтиламина. После завершения реакции в пробирки для проведения реакции прибавляют избыточное количество полистироламинометильной смолы и реакционную смесь выдерживают в течение ночи. После этого содержимое каждой пробирки профильтровывают в другую пробирку через хроматографическую колонку Bio-Rad Poly-Prep и смолу промывают
 35 дихлорметаном и MeOH. Объединенные фильтраты концентрируют на роторном испарителе. Затем остаток, содержащийся в каждой пробирке, растворяют в смеси H_2O/CH_3CN (50/50, содержащей 1% TFA) и для получения чистого продукта очищают с помощью системы Gilson 215 liquid Handling-ВЭЖХ. Продукт идентифицируют с помощью масс-спектропии. Соединения библиотеки, полученные таким образом, представлены в
 40 таблице 1 и таблице 2.

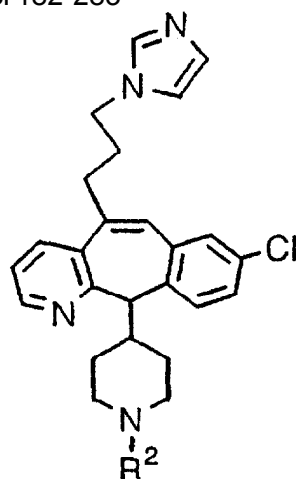
Схема А

20

Дополнительная очистка с помощью
автоматической системы разделения Gilson
→ Биологический анализ

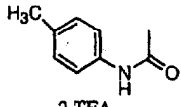
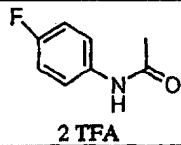
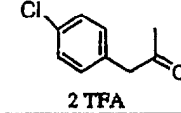
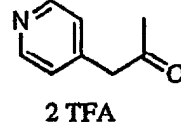
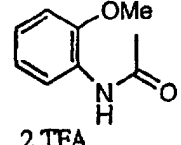
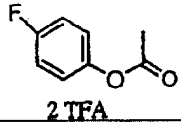
25

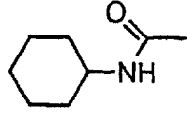
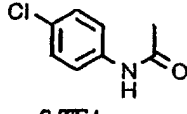
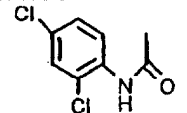
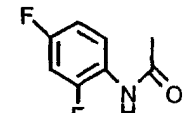
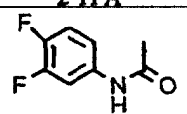
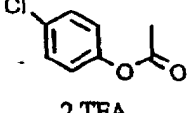
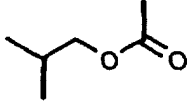
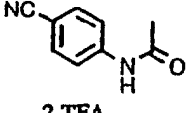
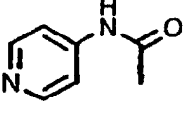
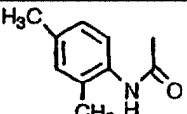
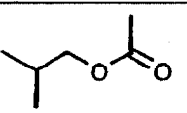
ПРИМЕРЫ 182-283

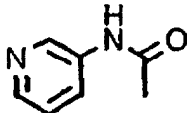
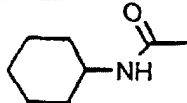
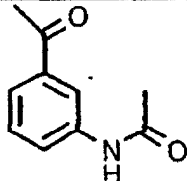
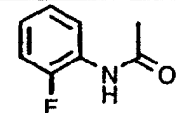
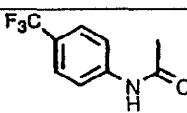
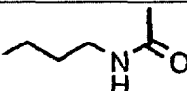
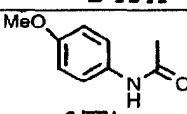
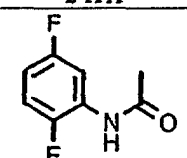
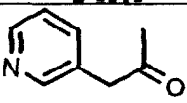
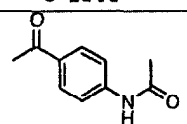
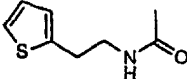


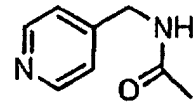
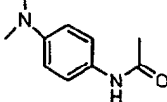
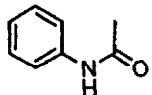
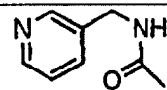
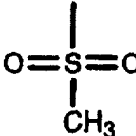
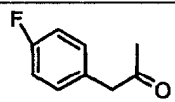
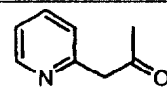
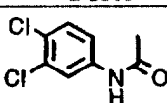
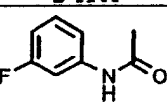
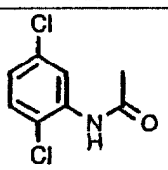
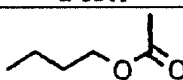
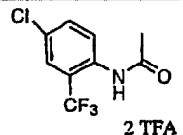
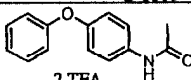
40

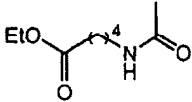
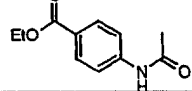
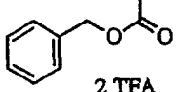
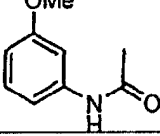
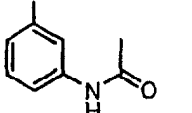
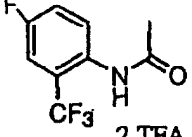
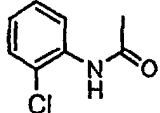
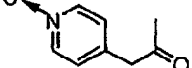
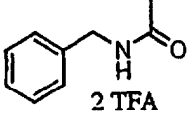
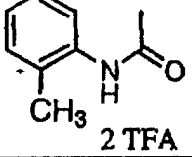
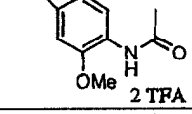
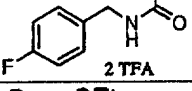
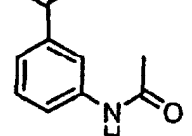
ТАБЛИЦА 1

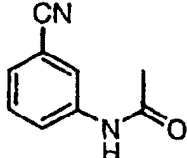
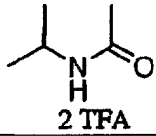
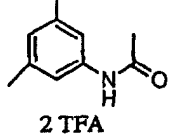
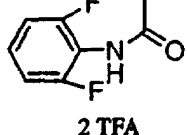
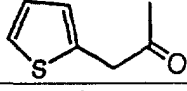
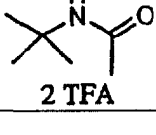
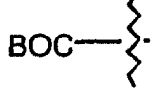
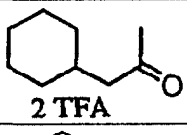
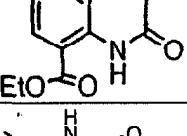
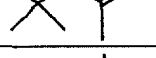
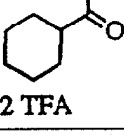
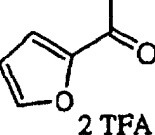
Пример №	R ²	Соединение №:	Физические характеристики
182	 2 TFA	409	Масс-спектр, MH ⁺ = 552
183	 2 TFA	410	Масс-спектр, MH ⁺ = 556
184	 2 TFA	411	Масс-спектр, MH ⁺ = 571
185	 2 TFA	412	Масс-спектр, MH ⁺ = 538
186	 2 TFA	413	Масс-спектр, MH ⁺ = 568
187	 2 TFA	414	Масс-спектр, MH ⁺ = 557

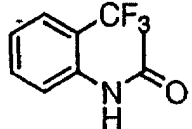
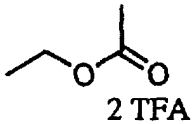
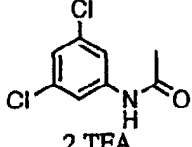
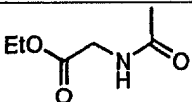
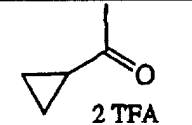
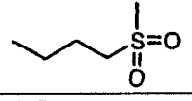
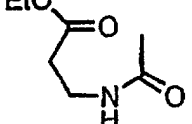
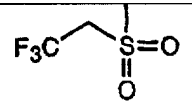
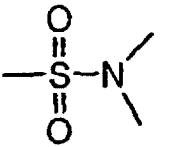
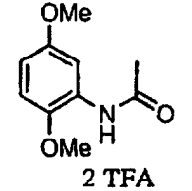
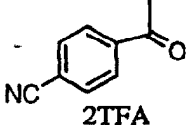
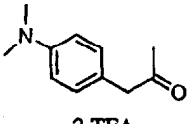
188	 2 TFA	415	Масс-спектр, $MH^+ = 544$
189	 2 TFA	416	Масс-спектр, $MH^+ = 572$
190	 2 TFA	417	Масс-спектр, $MH^+ = 606$
191	 2 TFA	418	Масс-спектр, $MH^+ = 574$
192	 2 TFA	419	Масс-спектр, $MH^+ = 574$
193	 2 TFA	420	Масс-спектр, $MH^+ = 573$
194	 2 TFA	421	Масс-спектр, $MH^+ = 519$
195	 2 TFA	422	Масс-спектр, $MH^+ = 563$
196	 3 TFA	423	Масс-спектр, $MH^+ = 539$
197	 2 TFA	424	Масс-спектр, $MH^+ = 566$
198	 2 TFA	425	Масс-спектр, $MH^+ = 505$

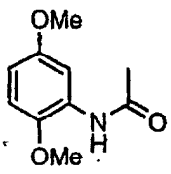
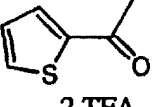
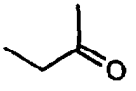
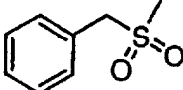
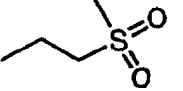
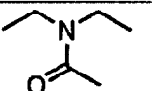
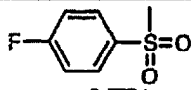
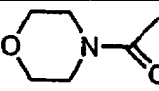
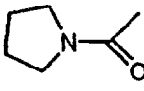
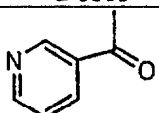
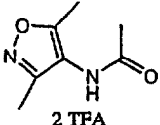
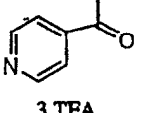
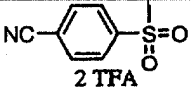
199	 3 TFA	426	Масс-спектр, MH^+ = 539
200	 3 TFA	427	Масс-спектр, MH^+ = 544
201	 3 TFA	428	Масс-спектр, MH^+ = 580
202	 2 TFA	429	Масс-спектр, MH^+ = 556
203	 2 TFA	430	Масс-спектр, MH^+ = 606
204	 2 TFA	431	Масс-спектр, MH^+ = 518
205	 2 TFA	432	Масс-спектр, MH^+ = 568
206	 2 TFA	433	Масс-спектр, MH^+ = 574
207	 3 TFA	434	Масс-спектр, MH^+ = 538
208	 3 TFA	435	Масс-спектр, MH^+ = 580
209	 2 TFA	436	Масс-спектр, MH^+ = 572

210	 2 TFA	437	Масс-спектр, MH^+ = 553
211	 2 TFA	438	Масс-спектр, MH^+ = 581
212	 2 TFA	439	Масс-спектр, MH^+ = 538
213	 2 TFA	440	Масс-спектр, MH^+ = 553
214	 CH ₃	441	Масс-спектр, MH^+ = 497
215	 2 TFA	442	Масс-спектр, MH^+ = 555
216	 2 TFA	443	Масс-спектр, MH^+ = 538
217	 2 TFA	444	Масс-спектр, MH^+ = 606
218	 2 TFA	445	Масс-спектр, MH^+ = 556
219	 2 TFA	446	Масс-спектр, MH^+ = 606
220		447	Масс-спектр, MH^+ = 519
221	 2 TFA	448	Масс-спектр, MH^+ = 640
222	 2 TFA	449	Масс-спектр, MH^+ = 630

223		450	Масс-спектр, MH^+ = 604
224		451	Масс-спектр, MH^+ = 610
225	 2 TFA	452	Масс-спектр, MH^+ = 553
226		453	Масс-спектр, MH^+ = 568
227		454	Масс-спектр, MH^+ = 572
228	 2 TFA	455	Масс-спектр, MH^+ = 624
229		456	Масс-спектр, MH^+ = 572
230		457	Масс-спектр, MH^+ = 554
231	 2 TFA	458	Масс-спектр, MH^+ = 552
232	 2 TFA	459	Масс-спектр, MH^+ = 552
233	 2 TFA	460	Масс-спектр, MH^+ = 598
234	 2 TFA	461	Масс-спектр, MH^+ = 570
235		462	Масс-спектр, MH^+ = 610

236		463	Масс-спектр, $MH^+ = 563$
237	 2 TFA	464	Масс-спектр, $MH^+ = 504$
238	 2 TFA	465	Масс-спектр, $MH^+ = 566$
239	 2 TFA	466	Масс-спектр, $MH^+ = 574$
240		467	Масс-спектр, $MH^+ = 543$
241	 2 TFA	468	Масс-спектр, $MH^+ = 518$
242		469	Масс-спектр, $MH^+ = 582$
243		470	Масс-спектр, $MH^+ = 519$
244	 2 TFA	471	Масс-спектр, $MH^+ = 543$
245		472	Масс-спектр, $MH^+ = 610$
246		473	Масс-спектр, $MH^+ = 518$
247	 2 TFA	474	Масс-спектр, $MH^+ = 529$
248	 2 TFA	475	Масс-спектр, $MH^+ = 513$

249		476	Масс-спектр, $MH^+ = 606$
250	 2 TFA	477	Масс-спектр, $MH^+ = 491$
251	 2 TFA	478	Масс-спектр, $MH^+ = 606$
252		479	Масс-спектр, $MH^+ = 548$
253	 2 TFA	480	Масс-спектр, $MH^+ = 487$
254		481	Масс-спектр, $MH^+ = 539$
255		482	Масс-спектр, $MH^+ = 562$
256		483	Масс-спектр, $MH^+ = 565$
257		484	Масс-спектр, $MH^+ = 526$
258	 2 TFA	485	Масс-спектр, $MH^+ = 598$
259	 2TFA	486	Масс-спектр, $MH^+ = 548$
260	 2 TFA	487	Масс-спектр, $MH^+ = 580$

261	 2 TFA	488	Масс-спектр, $MH^+ = 598$
262	 2 TFA	489	Масс-спектр, $MH^+ = 529$
263	 2 TFA	490	Масс-спектр, $MH^+ = 475$
264	 2 TFA	491	Масс-спектр, $MH^+ = 573$
265	 2 TFA	492	Масс-спектр, $MH^+ = 525$
266	 2 TFA	493	Масс-спектр, $MH^+ = 518$
267	 2 TFA	494	Масс-спектр, $MH^+ = 577$
268	 2 TFA	495	Масс-спектр, $MH^+ = 532$
269	 2 TFA	496	Масс-спектр, $MH^+ = 516$
270	 3 TFA	497	Масс-спектр, $MH^+ = 524$
271	 2 TFA	498	Масс-спектр, $MH^+ = 557$
272	 3 TFA	499	Масс-спектр, $MH^+ = 524$
273	 2 TFA	500	Масс-спектр, $MH^+ = 584$

274		501	Масс-спектр, $MH^+ = 584$
275		502	Масс-спектр, $MH^+ = 573$
276		503	Масс-спектр, $MH^+ = 491$
277		504	Масс-спектр, $MH^+ = 603$
278		505	Масс-спектр, $MH^+ = 589$
279		506	Масс-спектр, $MH^+ = 616$
280		507	Масс-спектр, $MH^+ = 584$
281		508	Масс-спектр, $MH^+ = 603$
282		509	Масс-спектр, $MH^+ = 490$
283		510	Масс-спектр, $MH^+ = 593$

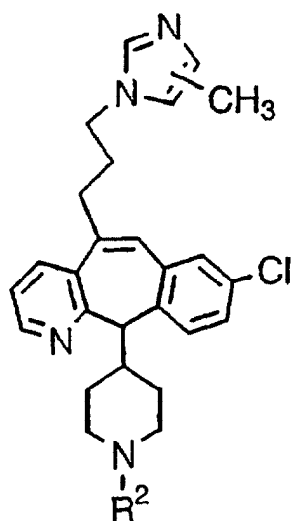
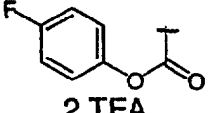
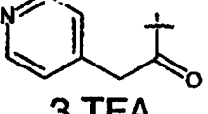
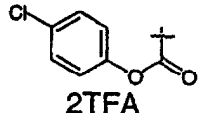
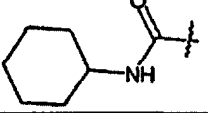
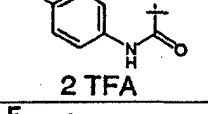
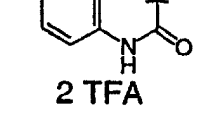
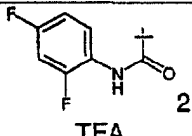
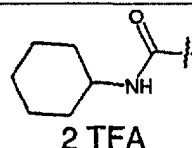
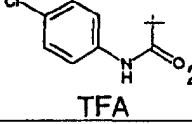
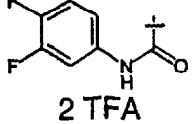
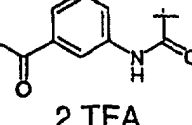
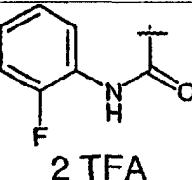
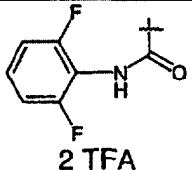
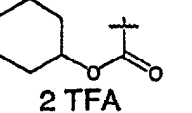
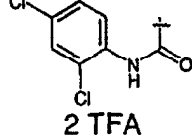
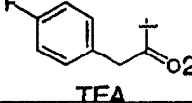
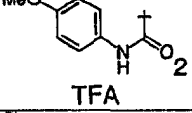
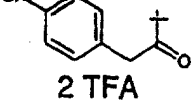
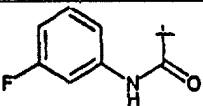
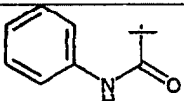
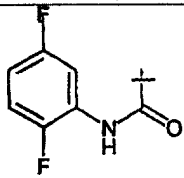
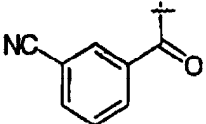
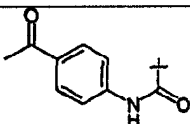
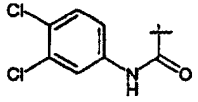
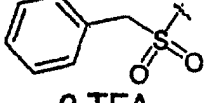
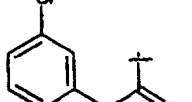
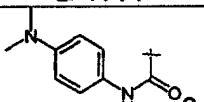
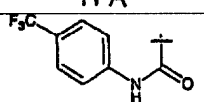
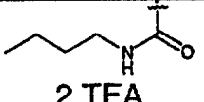
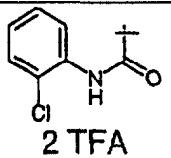
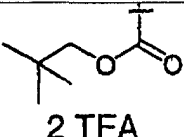
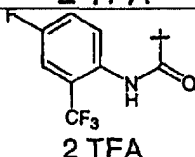
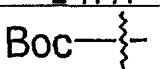
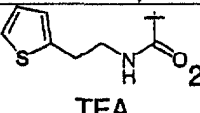
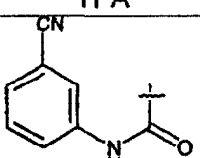
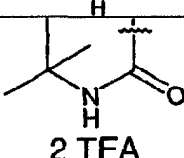
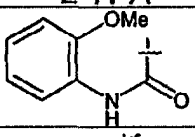
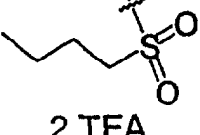
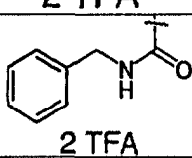
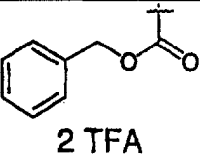
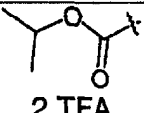


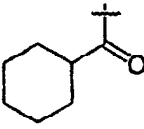
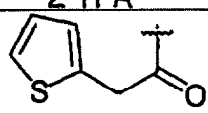
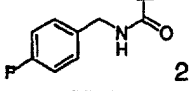
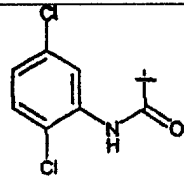
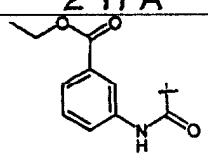
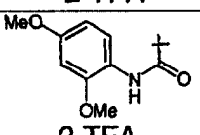
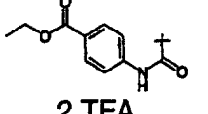
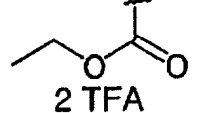
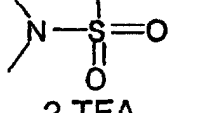
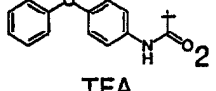
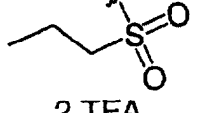
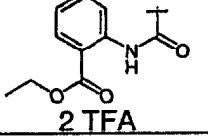
ТАБЛИЦА 2

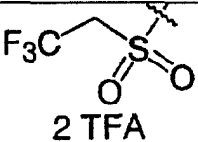
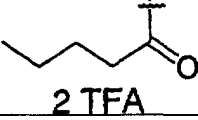
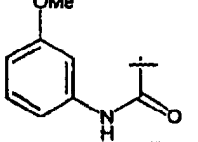
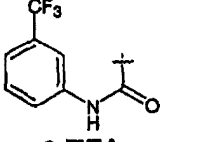
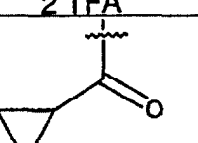
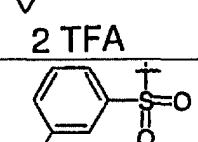
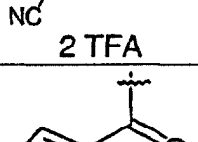
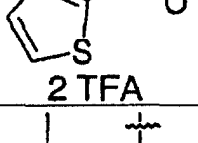
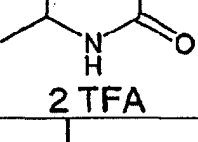
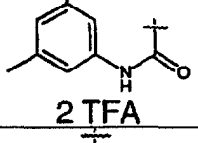
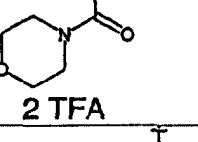
Пример №	R ²	Соединение №:	MH ⁺
284	 2 TFA	511	571
285	 3 TFA	512	552
286	 2TFA	513	587
287	 2 TFA	514	558
288	 2 TFA	515	577
289	 2 TFA	516	570

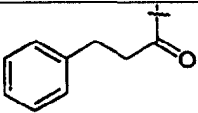
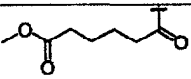
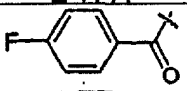
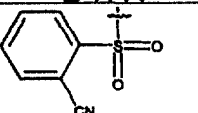
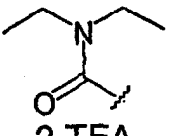
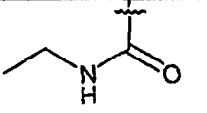
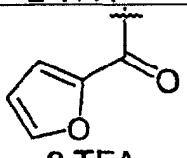
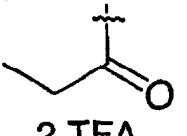
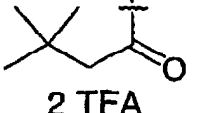
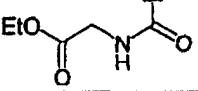
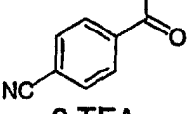
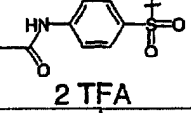
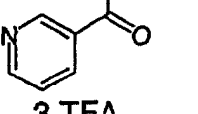
290	 TFA	517	588
291	 2 TFA	518	558
292	 TFA	519	586
293	 2 TFA	520	588
294	 2 TFA	521	594
295	 2 TFA	522	570
296	 2 TFA	523	588
297	 2 TFA	524	559
298	 2 TFA	525	620
299	 TFA	526	569
300	 TFA	527	582
301	 2 TFA	528	585

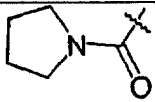
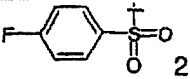
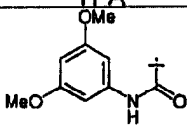
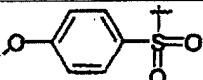
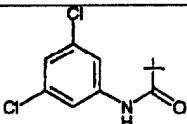
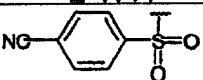
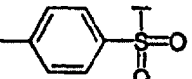
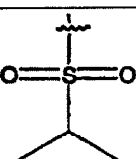
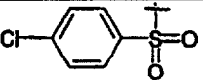
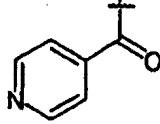
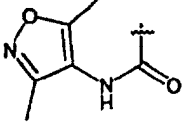
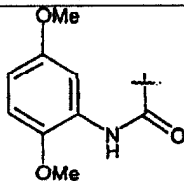
302	 2 TFA	529	570
303	 2 TFA	530	552
304	 2 TFA	531	588
305	 2 TFA	532	562
306	 2 TFA	533	594
307	 2 TFA	534	620
308	 2 TFA	535	587
309	 2 TFA	536	586
310	 TFA	537	595
311	 2 TFA	538	620
312	 2 TFA	539	532

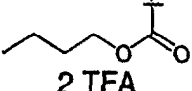
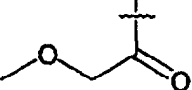
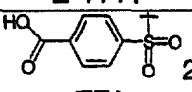
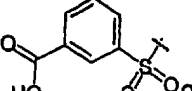
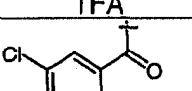
313	 2 TFA	540	586
314	 2 TFA	541	547
315	 2 TFA	542	638
316	 Boc	543	533
317	 TFA	544	586
318	 2 TFA	545	577
319	 2 TFA	546	532
320	 2 TFA	547	582
321	 2 TFA	548	553
322	 2 TFA	549	566
323	 2 TFA	550	567
324	 2 TFA	551	519

325	 2 TFA	552	543
326	 2 TFA	553	557
327	 TFA	554	584
328	 2 TFA	555	620
329	 2 TFA	556	624
330	 2 TFA	557	612
331	 2 TFA	558	624
332	 2 TFA	559	505
333	 2 TFA	560	540
334	 TFA	561	644
335	 2 TFA	562	539
336	 2 TFA	563	624

337	 2 TFA	564	579
338	 2 TFA	565	517
339	 2 TFA	566	582
340	 2 TFA	567	620
341	 2 TFA	568	501
342	 2 TFA	569	598
343	 2 TFA	570	543
344	 2 TFA	571	518
345	 2 TFA	572	580
346	 2 TFA	573	546
347	 2 TFA	574	596

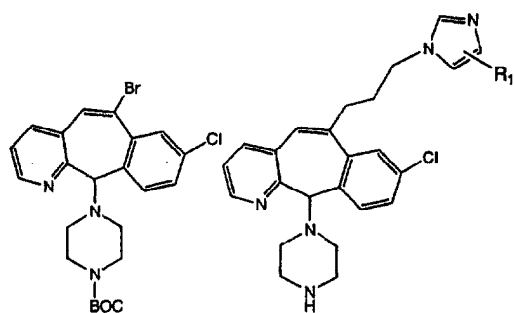
348	 2 TFA	575	565
349	 2 TFA	576	575
350	 2 TFA	577	555
351	 2TFA	578	598
352	 2 TFA	579	532
353	 2 TFA	580	504
354	 2 TFA	581	527
355	 2 TFA	582	489
356	 2 TFA	583	531
357	 2 TFA	584	562
358	 2 TFA	585	562
359	 2 TFA	586	630
360	 3 TFA	587	538

361	 2 TFA	588	530
362	 TFA	589	591
363	 2 TFA	590	612
364	 2 TFA	591	603
365	 2 TFA	592	620
366	 2 TFA	593	598
367	 2 TFA	594	587
368	 2 TFA	595	539
369	 2 TFA	596	607
370	 3 TFA	597	538
371	 2 TFA	598	571
372	 2 TFA	599	612

373		600	533
374		601	505
375		602	617
376		603	617
377		604	605

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 50

А Соединения (605), (606) и (607)/(608).

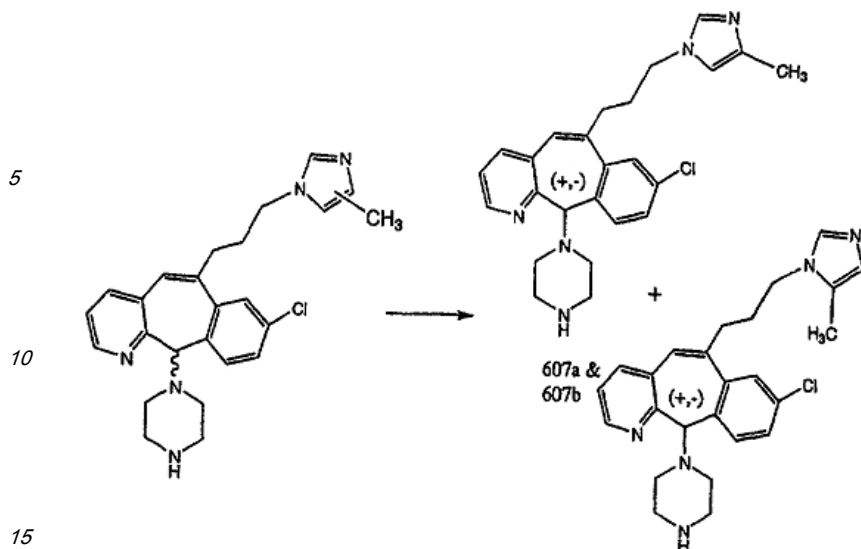


365

605 ($R^1 = H$); (606) или
(607)/(608) ($R^1 = (2 \text{ или } 4/5)\text{-CH}_3$)

Соединение (365), полученное в Примере получения 41, вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 4, используя соответствующий имидазол, и получают соединение (605), где $R^1 = H$, или соединения (605) и (607)/(608), где $R^1 = (2 \text{ или } 4/5)\text{-CH}_3$.

В Получение соединений (607a)/(607b) и (608a)/(608b).



607/608 (4или5)-CH₃

608a и 608b

Соединения (607) и (608), полученные выше на стадии А, обрабатывают таким же образом, как описано в Примере 11, и получают чистые энантиомеры (+,-)-4-метилимидазола и чистые энантиомеры (+,-)-5-метилимидазола, соединения (607a), (607b) и (608a), (608b) соответственно.

Серию соединений получают способом, описанным выше, с использованием для схемы 2 в качестве исходных соединения (605), соединения (606), соединений (607)/(608), (607a), (607b) или соединений (608a), (608b). Общая структура этих соединений показана выше на фиг.2. Группа R¹ у имидазольного кольца может означать Н или СН₃, группа R² у атома N1 пиперазина в этой серии соединений меняется. Серии соединений, полученных таким образом, представлены в таблице 3, таблице 4 и таблице 5.

ПРИМЕРЫ 378-396

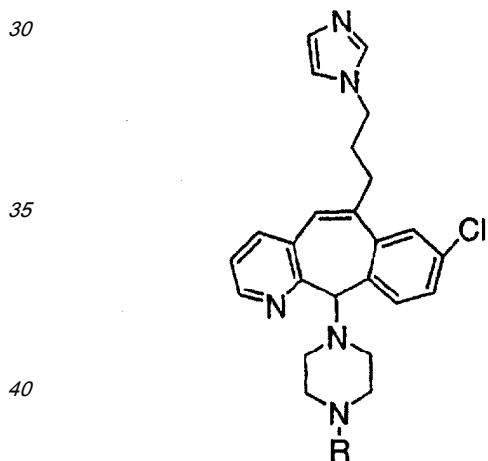
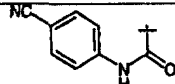
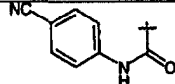
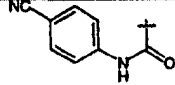
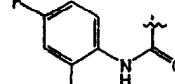
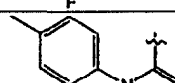
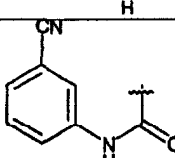
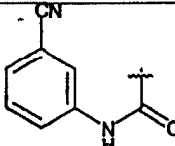
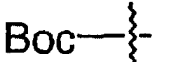
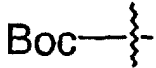
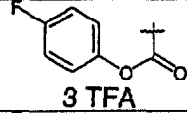
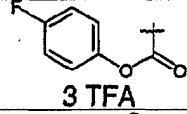
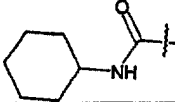
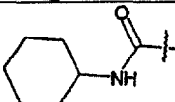
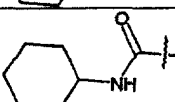
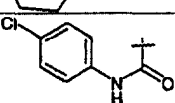
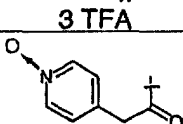
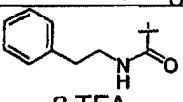


ТАБЛИЦА 3

Пример №	R ²	Соединение №:	Физические характеристики
378		607	564
379		608 1-й энантиомер	564
380		609 2-й энантиомер	564
381		610	575
382		611	553
383		612	564
384		613	564
385		614	520
386		615 1-й изомер	520

387		616 2-й изомер	520
388	 3 TFA	617	558
389	 3 TFA	618	557
390		619	545
391		620 1-й изомер	545
392		621 2-й изомер	545
393	 3 TFA	622	573
394		623	555
395	 3 TFA	624	567
396	 4 TFA	625	420

ПРИМЕРЫ 397-401

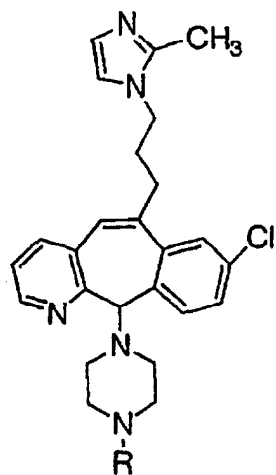
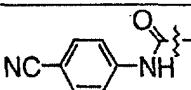
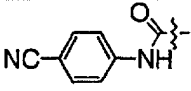
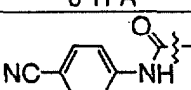
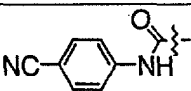
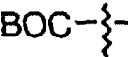


ТАБЛИЦА 4

Пример №	R ²	Соединение №:	Физические характеристики
397		626 2 изомера	Масс-спектр, МН ⁺ = 578
398	 3 TFA	627 2-й энантиомер	Масс-спектр, МН ⁺ = 578
399		628 2-й энантиомер	Масс-спектр, МН ⁺ = 578
400		629 1-й энантиомер	Масс-спектр, МН ⁺ = 578
401	BOC- 	630 2 изомера	Масс-спектр, МН ⁺ = 534

ПРИМЕРЫ 402 -406

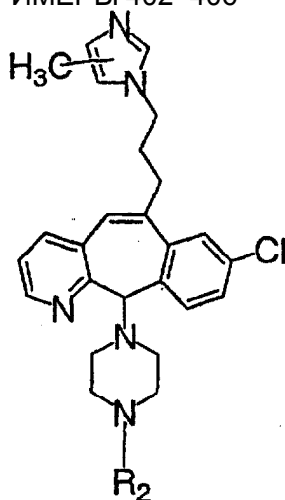
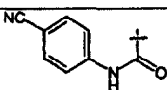
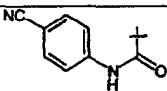
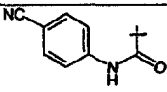
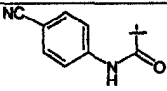
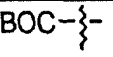
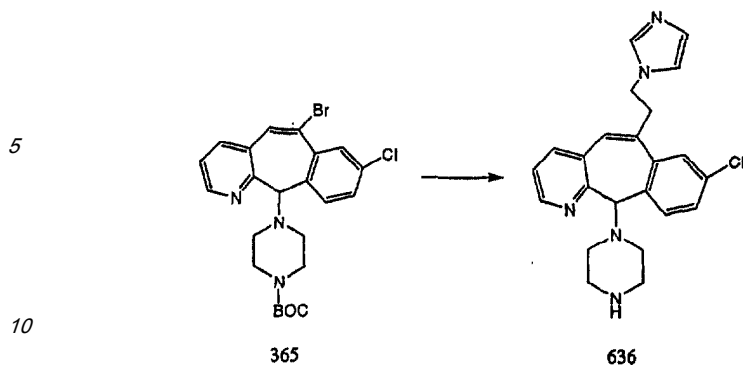


ТАБЛИЦА 5

Пример №	R ²	Соединение №:	Физические характеристики
402		631 Смесь 4-Ме и 5-Ме	Масс-спектр, МН ⁺ = 578
403		632 2-й энантиомер 4-Ме	Масс-спектр, МН ⁺ = 578
404		633 2-й энантиомер 5-Ме 1-й энантиомер 4-Ме	Масс-спектр, МН ⁺ = 578
405		634 1-й энантиомер 5-Ме	Масс-спектр, МН ⁺ = 578
406	BOC- 	635 Смесь 4-Ме и 5-Ме	Масс-спектр, МН ⁺ = 534

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 51

Получение соединения (636).



Соединение (365), полученное в Примере получения 41, вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 35, на стадии В заменяя 1-метилимидазол на имидазол, и получают соединение (636) ($MH^+ = 406$). Затем соединение (636) вводят в реакцию получения библиотеки соединений, описанную выше, по методике, представленной на схеме 2, и получают соединения, представленные ниже в таблице 6:

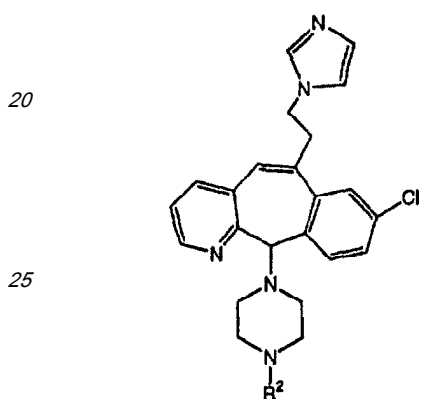
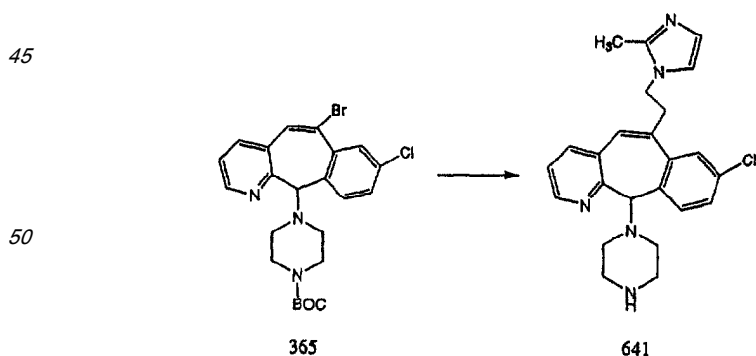


ТАБЛИЦА 6

30

Пример №	R^2	Соединение №:	Физические характеристики
407		637	Масс-спектр, $MH^+ = 550$
35 408		638 2-й энантиомер	Масс-спектр, $MH^+ = 550$
409		638 1-й энантиомер	Масс-спектр, $MH^+ = 550$
40 410	BOC-	640	Масс-спектр, $MH^+ = 506$

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 52



Соединение (365) вводят в реакцию таким же образом, как в Примере получения 51, заменяя имидазол на 1-метилимидазол, и получают соединение (641) ($MH^+ = 420$). Затем соединение (641) дополнительно вводят в реакцию получения библиотеки соединений, описанную выше, по методике, представленной на схеме 2, и получают соединения, представленные ниже в таблице 7:

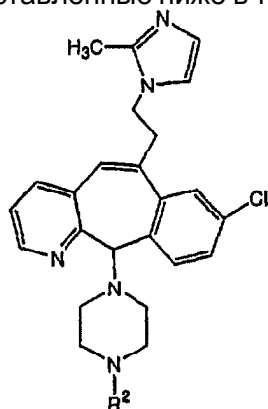
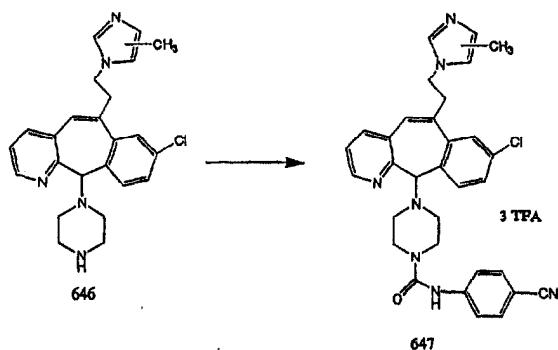


ТАБЛИЦА 7

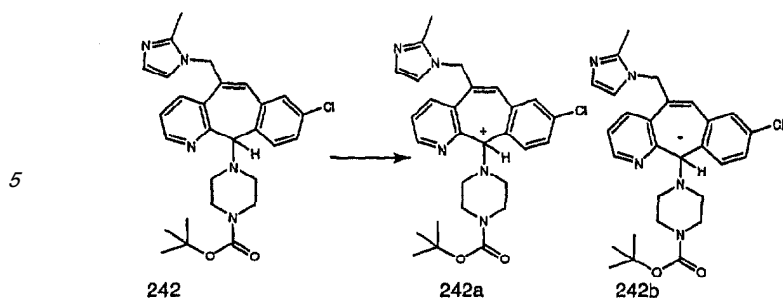
Пример №	R ²	Соединение №:	Физические характеристики
411	BOC-	642	Масс-спектр, $MH^+ = 520$
412	 3 TFA	643	Масс-спектр, $MH^+ = 564$
413	 3 TFA	644 1-й энантиомер	Масс-спектр, $MH^+ = 564$
414	 3 TFA	645 2-й энантиомер	Масс-спектр, $MH^+ = 564$

ПРИМЕР 415



В основном таким же образом, как выше в Примере получения 52, заменяя 4-метилимидазол, и получают промежуточный исходный амин, соединение (646). Затем его вводят в реакцию в основном таким же образом, как выше в Примерах 411-414, и получают соединение (647) в виде смеси изомеров, содержащих 4- и 5-метилимидазол (масс-спектр, $MH^+ = 564$).

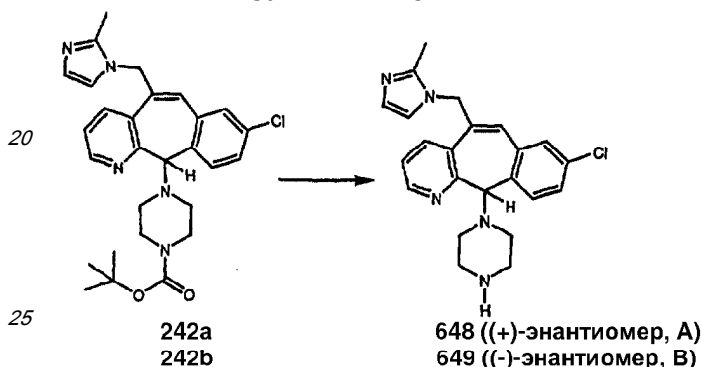
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 53



10 Рацемическое соединение (242), полученное в Примере 91, разделяют с помощью препаративной хиральной хроматографии (колонка Chiralpack AD, 5 см x 50 см, скорость потока 100 мл/мин, 20% 2-пропанол/гексан + 0,2% диэтиламин) и получают два энантиомера (242a) и (242b).

Соединение (242a), $[\alpha]_D^{25} = +144,8^\circ$ (3,16 мг/2 мл MeOH). Соединение (242b), $[\alpha]_D^{25} = -144,8^\circ$ (2,93 мг/2 мл MeOH).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 54

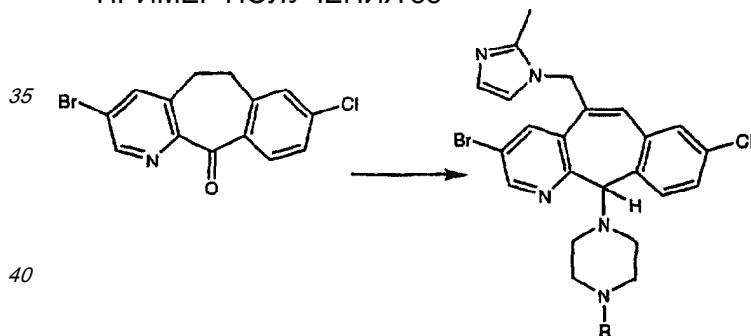


Соединения (242a) и (242b), полученные выше в Примере получения 53, по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают гидрохлориды, соединение (648) и соединение (649).

648 ((+)-энантиомер, изомер A), $MH^+ = 406,1793$.

649 ((-)-энантиомер, изомер B), $MH^+ = 406,1789$.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 55



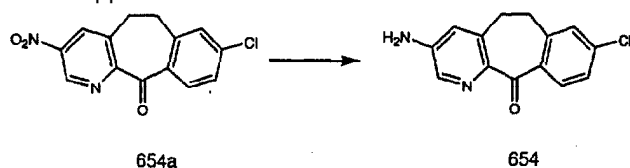
3-Бром-8-хлоразакетон (патент США US 5977128, Пример получения 11, стадия A (1999)) вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23 и Примере 91, и получают M-BOC-производные (650) и (651). Затем соединения (650) и (651) по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (652) ((+)-энантиомер, изомер A) и (653) ((-)-энантиомер, изомер B).

Соединение (650), ВОС-производное, $[\alpha]_D^{25} = +69,6^\circ$ (2,5 мг/2 мл MeOH). Соединение (651), ВОС-производное, $[\alpha]_D^{25} = -90,0^\circ$ (3,3 мг/2 мл MeOH).

Соединение (652) ((+)-энантиомер, изомер А), $MH^+ = 485$. Соединение (653) ((-)-энантиомер, изомер В), $MH^+ = 485$.

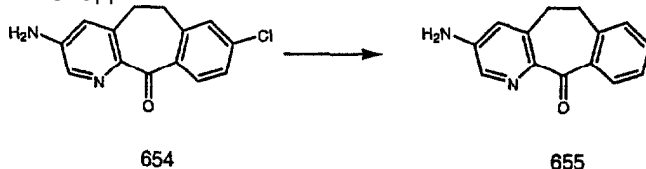
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 56

Стадия А



Соединение (654а) (202 г, 0,7 моль) (J.Org. Chem. 1998, 63, 445) растворяют в этаноле (5 л). К этой смеси прибавляют 12 н. раствор HCl (80 мл) и порошкообразное железо (180 г) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Для завершения реакции прибавляют дополнительное количество HCl и железа. Реакционную смесь фильтруют и осадок промывают горячим метанолом (1 л). Фильтрат концентрируют в вакууме до объема, равного примерно 600 мл, а затем подвергают распределению между 4 л CH₂Cl₂ и 1,3 л 1,3 н. раствора NaOH. Органический слой сушат над MgSO₄ и фильтруют в горячем состоянии. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают аминокетон, соединение (654) (184 г).

Стадия В



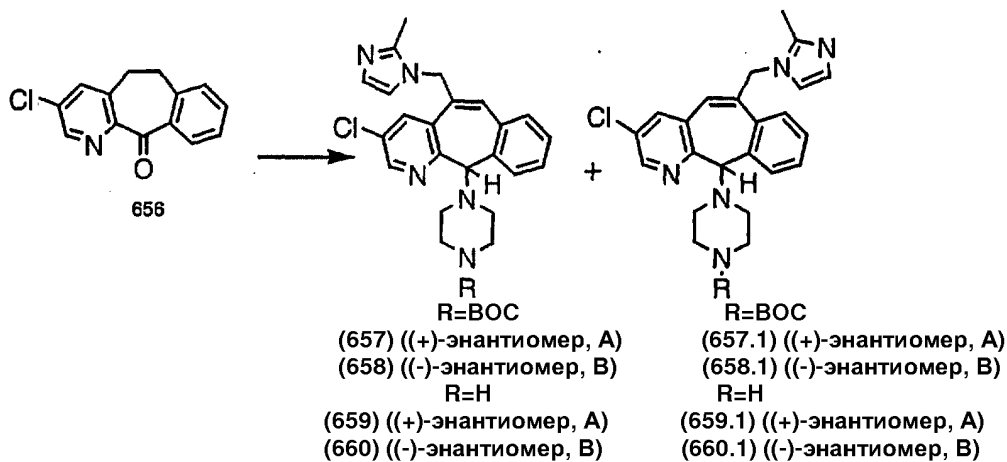
Соединение (654), полученное выше на стадии А (15 г, 57,98 ммоль), растворяют в 750 мл этанола, содержащего 3,75 г 5% Pd/C (50% взвесь в воде) и 37,69 г (579,82 ммоль) формиата аммония. Смесь 2,5 ч кипятят с обратным холодильником, а затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют, концентрируют в вакууме и хроматографируют на силикагеле с использованием смеси состава 95: 5, метиленхлорид (насыщенный аммиаком) - метанол и получают 6,15 г чистого соединения (655) в виде желтого твердого вещества.

Стадия С



К взвеси соединения (655) (4,79 г, 21,37 ммоль), полученного выше на стадии А, в 75 мл ацетонитрила, охлажденной до 0°C, в атмосфере азота прибавляют трет-бутилнитрит (10,31 г, 32,05 ммоль) и CuCl₂ (3,45 г, 24,64 ммоль). Смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение ночи, а затем концентрируют в вакууме. Остаток превращают во взвесь в 30 мл 1 н. раствора HCl, затем нейтрализуют водным раствором NH₄OH и экстрагируют с помощью 3 x 100 мл этилацетата. Органический слой сушат над Na₂SO₄, концентрируют в вакууме и хроматографируют на силикагеле с использованием смеси гексан:этилацетат (70:30) и получают чистое соединение (656).

Стадия D



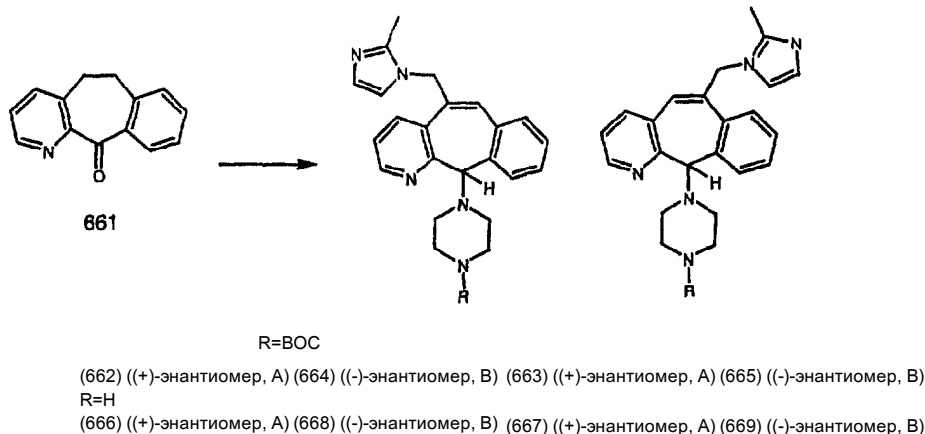
Соединение (656), полученное выше на стадии В, вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23, а затем, как в Примере 91, и получают N-BOC-производные (657), (658), (657.1) и (658.1). Соединения (657), (658), (657.1) и (658.1) затем по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (659) ((+)-энантиомер, изомер А), (659.1) ((+)-энантиомер, изомер А), (660) ((-)-энантиомер, изомер В) и (660.1) ((-)-энантиомер, изомер В).

Соединение (657), ВОС-производное, $[\alpha]_D^{25} = +59,5^\circ$ (3,3 мг/2 мл MeOH). Соединение (658), ВОС-производное, $[\alpha]_D^{25} = -57,1^\circ$ (3,3 мг/2 мл MeOH).

Соединение (659) ((+)-энантиомер, изомер А), $MH^+ = 406$. Соединение (660) ((-)-энантиомер, изомер В), $MH^+ = 406$.

Соединение (659.1) ((+)-энантиомер, изомер А), $MH^+ = 406$. Соединение (660.1) ((-)-энантиомер, изомер В), $MH^+ = 406$.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 57



Соединение (661) вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23, а затем, как в Примере 91, и получают N-BOC-производные (662), (663), (664) и (665). Соединения (662), (663), (664) и (665) затем по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (666) и (667) ((+)-энантиомер, изомер А), и (668) и (669) ((-)-энантиомер, изомер В). С5-и С6-винилбромидные промежуточные продукты разделяют с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан:этилацетат (80: 20) в основном таким же образом, как это описано в Примере получения 23, стадия В.

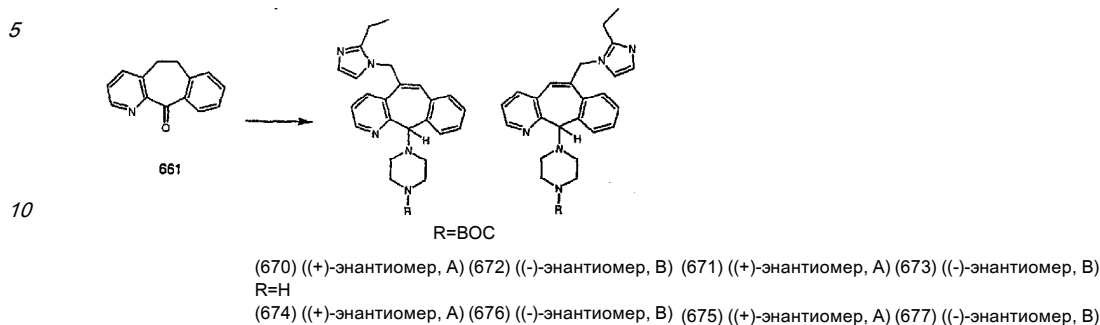
Соединение (662), ВОС-производное. Соединение (663), ВОС-производное.

Соединение (664), ВОС-производное. Соединение (665), ВОС-производное.

Соединение (666) ((+)-энантиомер, изомер А), $MH^+ = 372$. Соединение (667) ((-)-энантиомер, изомер В), $MH^+ = 372$.

Соединение (668) ((+)-энантиомер, изомер А), $MH^+ = 372$. Соединение (669) ((-)-энантиомер, изомер В), $MH^+ = 372$.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 58



15 Соединение (661) вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23 и Примере 91, заменяя 2-метилимидазол на 2-этилимидазол, и получают N-Вос-производные (670), (671), (672) и (673). Соединения (670), (671), (672) и (673) затем по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (674) и (675) ((+)-энантиомер, изомер А), и (676) и (677) ((-)-энантиомер, изомер В). С5-и С6-винилбромидные промежуточные продукты разделяют с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан:этилацетат (80:20) таким же образом, как это описано в Примере получения 23, стадия В.

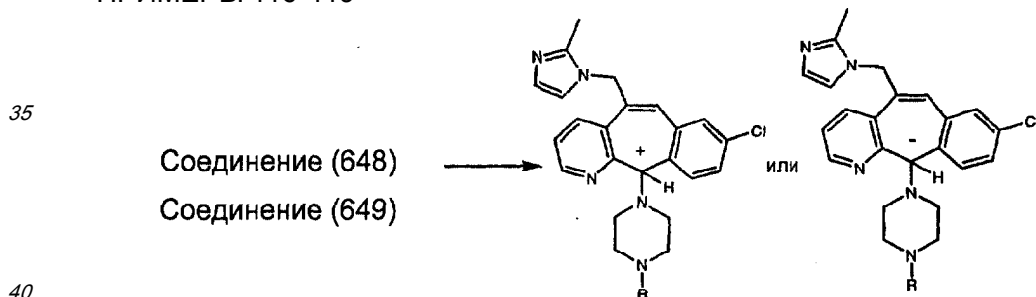
Соединение (670), ВОС-производное ((+)-энантиомер, изомер А). Соединение (671), ВОС-производное ((+)-энантиомер, изомер А).

25 Соединение (672), ВОС-производное ((-)-энантиомер, изомер В). Соединение (673), ВОС-производное ((-)-энантиомер, изомер В).

Соединение (674) ((+)-энантиомер, изомер А), $MH^+ = 386$. Соединение (675) ((+)-энантиомер, изомер А), $MH^+ = 386$.

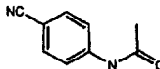
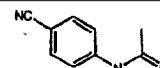
30 Соединение (676) ((-)-энантиомер, изомер В), $MH^+ = 386$. Соединение (677) ((-)-энантиомер, изомер В), $MH^+ = 386$.

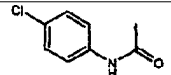
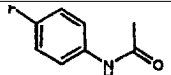
ПРИМЕРЫ 416-419



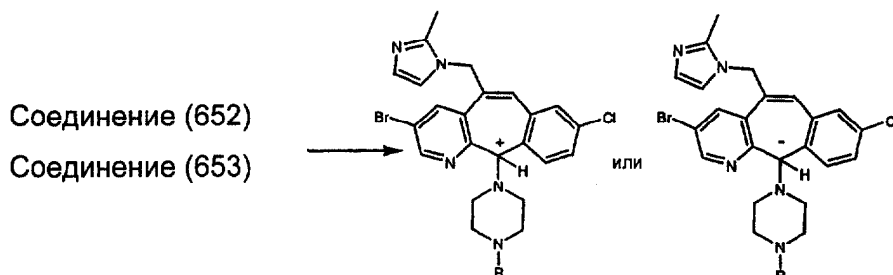
40 Соответствующий (+)-энантиомер (648) или (-)-энантиомер (649), полученный выше в Примере получения 54, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают соответствующим изоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице 8:

ТАБЛИЦА 8

Пример №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
416		+	678	Т. пл. = 162,2-165,6°C; $[\alpha]_D^{25} = +98,2^\circ$ (3 мг/2 мл MeOH).
417		-	679	Т.пл.=158,1 -164,5°C; $[\alpha]_D^{25} = -81,2^\circ$ (2,6 мг/2 мл MeOH).

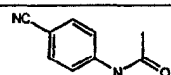
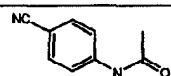
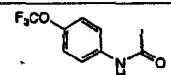
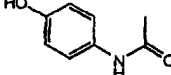
418		+	680	Т. пл. = 161,5-164,8°C; МН ⁺ = 559,1787
419		+	681	Т.пл. = 157,7-161,7°C; МН ⁺ = 543,2069

ПРИМЕРЫ 420 И 421

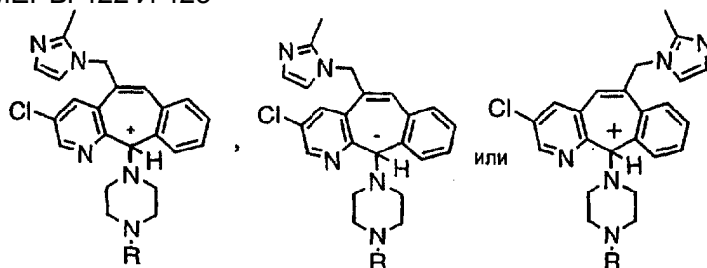


Соответствующий (+)-энантиомер (652) или (-)-энантиомер (653), полученный выше в Примере получения 55, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают соответствующим изоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице 9:

ТАБЛИЦА 9

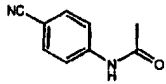
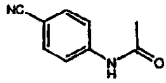
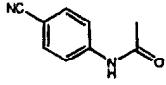
Пример №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
420		+	682	Т. пл. = 168,8 - 172,3 °C
421		-	683	Т. пл. = 172,5 - 177,7 °C
421.1		+	683.1	Т. пл. = 157,1 - 160,5 °C (с разложением)
421.2		+	683.2	Т. пл. = 223,6 - 229,1 °C (с разложением)

ПРИМЕРЫ 422 И 423



Соответствующий (+)-энантиомер (659) или (-)-энантиомер (660) или (+)-энантиомер (659A), полученный выше в Примере получения 56, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают соответствующим изоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице 10:

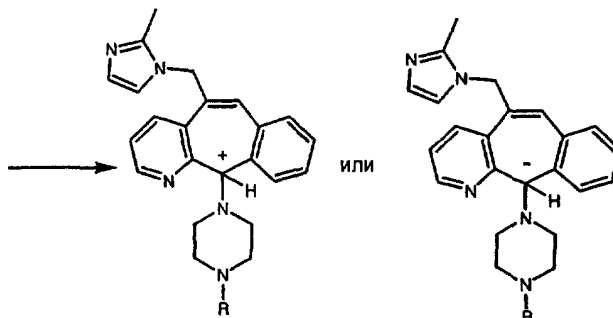
ТАБЛИЦА 10

Пример №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
422		+	684	Т. пл. = 155,9 - 165,1 °С
423		-	685	Т. пл. = 154,2 - 164,8 °С
492		+	806	Т. пл. = 157,1 - 160,5 °С МН ⁺ = 689

ПРИМЕРЫ 424 И 425

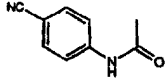
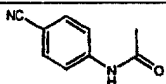
Соединение (666)

Соединение (668)



Соответствующий (+)-энантиомер (666) или (-)-энантиомер (668), полученный выше в Примере получения 57, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают соответствующим изоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице 11:

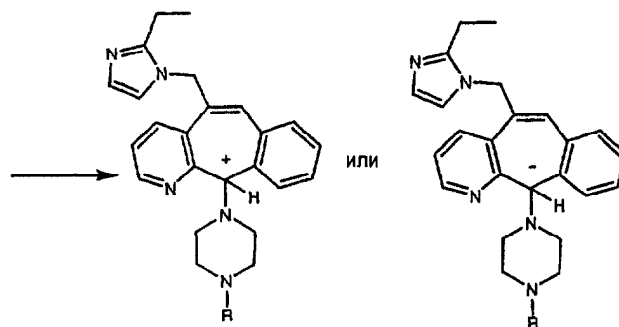
ТАБЛИЦА 11

Пример №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
424		+	686	Т. пл. = 166 - 170 °С; [α] _D ²⁵ = +106,8° (1,45 мг/2 мл MeOH).
425		-	687	Т. пл. = 170 - 176 °С; [α] _D ²⁵ = -91° (2,78 мг/2 мл MeOH).

ПРИМЕРЫ 426 И 427

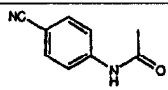
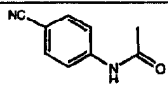
Соединение (674)

Соединение (676)



Соответствующий (+)-энантиомер (674) или (-)-энантиомер (676), полученный выше в Примере получения 58, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают соответствующим изоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице 12:

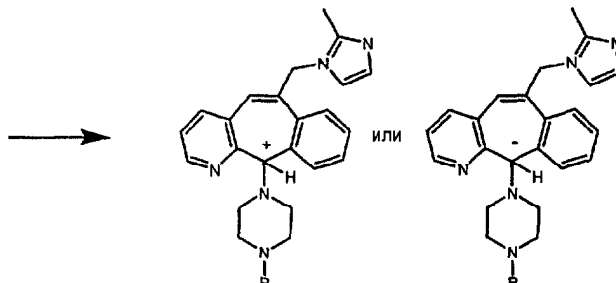
ТАБЛИЦА 12

Пример №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
426		+	688	Т. пл. = 150 - 153 °С
427		-	689	Т. пл. = 154 - 158 °С

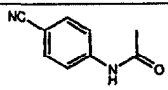
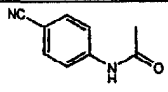
ПРИМЕРЫ 428 И 429

Соединение (667)

Соединение (669)



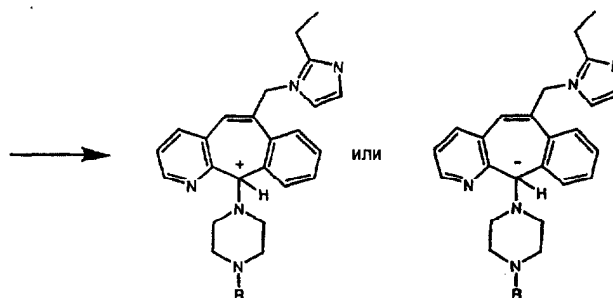
Соответствующий (+)-энантиомер (667) или (-)-энантиомер (669), полученный выше в Примере получения 57, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают соответствующим изоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные в таблице ниже:

Пример №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
428		Изомер 1	690	$\text{MH}^+ = 516$
429		Изомер 2	691	$\text{MH}^+ = 516$

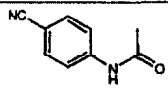
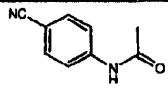
ПРИМЕРЫ 430 И 431

Соединение (675)

Соединение (677)

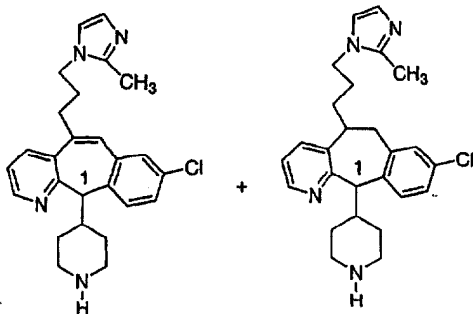


Соответствующий (+)-энантиомер (675) или (-)-энантиомер (677), полученный выше в Примере получения 58, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают соответствующим изоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные в таблице ниже:

Пример №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
430		Изомер 1	692	MH ⁺ = 530
431		Изомер 2	693	MH ⁺ = 530

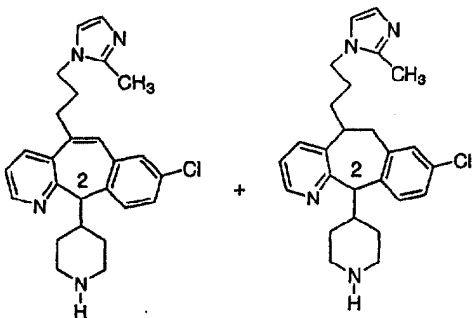
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 59

Соединения типа А (696a), (696b) и типа В (697a), (697b).

Тип АТип В

696a

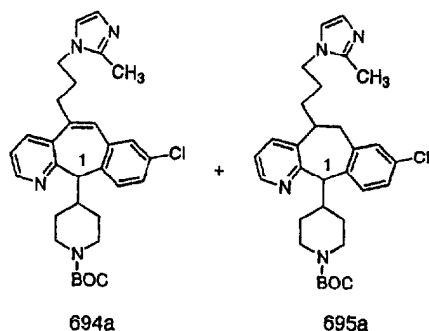
697a



696b

697b

Стадия А. Получение соединений (694a) и (695a).



694a

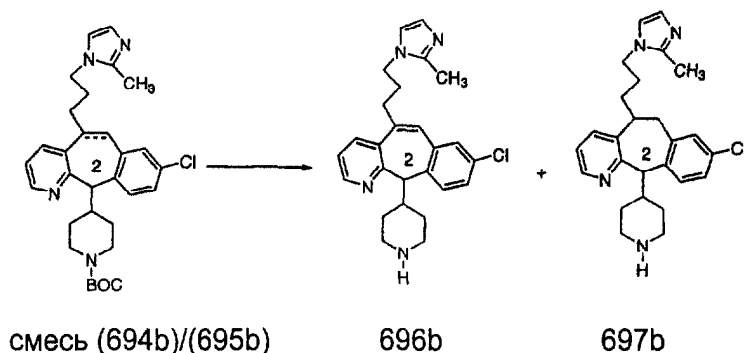
695a

К раствору 2-метилимидазола (1,80 г, 21,97 ммоль) в безводном DMF (40 мл) при комнатной температуре и при перемешивании прибавляют NaH (5,3 г, 21,97 ммоль) и соединение (27), полученное в Примере получения 4, стадия Е (4,0 г, 7,33 ммоль). Полученный раствор 1 ч перемешивают при комнатной температуре и концентрируют досуха, а затем экстрагируют раствором EtOAc-NaHCO₃. Объединенные органические слои

сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют досуха, получая смесь соединений, содержащих ординарную и двойную связь. Эти соединения дополнительно очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 2% $\text{MeOH}/\text{NH}_3/98\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают чистое соединение типа А (694) (0,450 г) ($\text{MH}^+ = 533$) и смесь соединений типа А (694) и соединения типа В (695) (2,55 г) ($\text{NH}_2 = 535$).

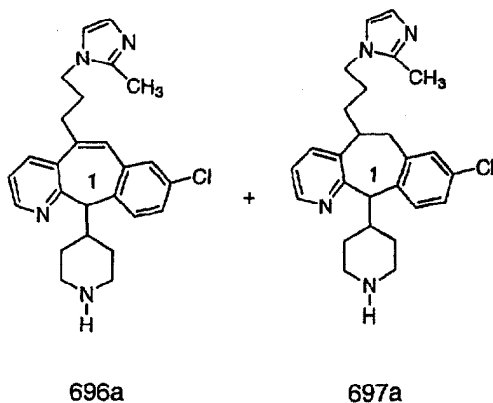
Соединения (694) и (695) дополнительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью 15% IPA/85% гексан/0,2% DEA, и получают соединение типа В (695a) (изомер 1, 0,58 г, $\text{MH}^+ = 535,4$) и соединение типа А (694a) (изомер 1, 0,61 г, $\text{MH}^+ = 533$) и смесь соединений (694b) и (695b) (изомеры 2, 0,84 г).

Стадия В Получение соединений (696a) и (697b).



Смесь соединений (694b)/(695b), полученных выше на стадии А (0,8 г, 1,5 ммоль), в 4 н. растворе HCl /диоксан (40 мл) 3 ч перемешивают при комнатной температуре, затем концентрируют досуха, в качестве продукта получая смесь соединений, из которых удалены защитные группы. Продукт дополнительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя смесью 15% IPA/85% гексан/0,2% DEA, и получают чистое соединение (696b) типа А (изомер 2, 0,29 г) и чистое соединение (697b) типа В (изомер 2, 0,19 г).

Стадия С Получение соединений (696a) и (697a).



У соединений (694a) и (695a) (чистый изомер 1) защитные группы удаляют по отдельности с использованием 4 н. раствора HCl /диоксан, что выполняют в основном по той же методике, что и при получении изомеров 2, описанной выше, и получают соответствующие N-H-продукты (696a) типа А (изомер 1) и (697a) типа В (изомер 1).

ПРИМЕРЫ 432-437

Соединение (696a) (изомер 1) вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере 13, с подходящим хлорформиаом или изоцианатом и получают следующие соединения, приведенные ниже в таблице 13.

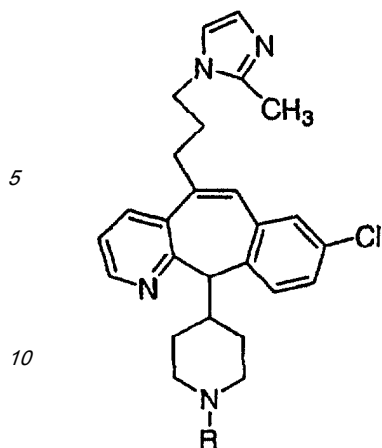


Таблица 13: 5-Замещенные аналоги 2-метилпропилимидазола с мостиковой двойной СВЯЗЬЮ.

15

Пример №	R	Соединение №:	Физические характеристики
432		698	MH ⁺ = 519,1
433		699	MH ⁺ = 577,1
434		700	MH ⁺ = 570,1
435		701	MH ⁺ = 585,1
436		702	
437		703	MH ⁺ = 558,1

20

25

30

35

ПРИМЕРЫ 438-442

Соединение (697a) (изомер 1) вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере 13, с подходящим хлорформиатом или изоцианатом и получают следующие соединения, приведенные ниже в таблице 14.

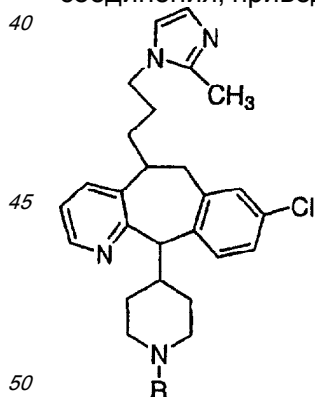


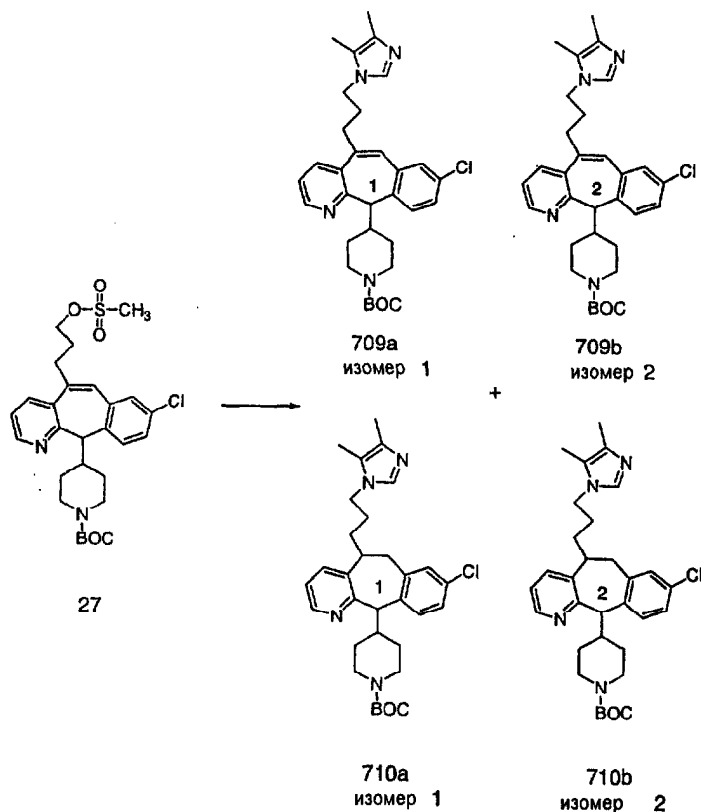
Таблица 14: 5-Замещенные аналоги 2-метилпропилимидазола с мостиковой ordinary СВЯЗЬЮ.

Пример №	R	Соединение №:	Физические характеристики
438		704	MH ⁺ = 521,1
439		705	MH ⁺ = 579,1
440		706	MH ⁺ = 572,1
441		707	MH ⁺ = 587,1
442		708	MH ⁺ = 560,1

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 60

Соединения (711a) и (711b), (712a) и (712b).

Стадия А Получение соединений (709a), (709b), (710a), и (710b).



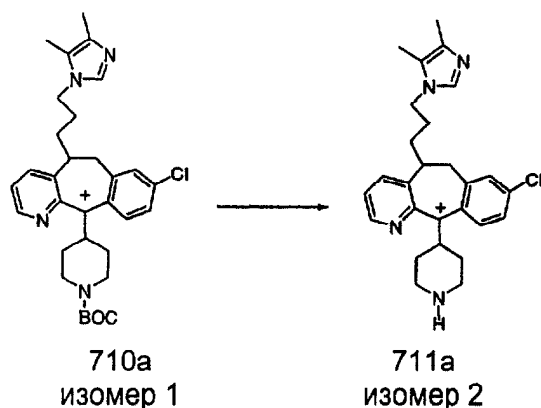
К раствору 4,5-диметилимидазола (1,08 г, 11,25 ммоль) в безводном DMF (35 мл) при перемешивании при комнатной температуре прибавляют NaH (0,27 г, 11,2 ммоль) и перемешивают 10 мин, а затем прибавляют соединение (27), полученное в Примере получения 4, стадия Е (4,0 г, 7,32 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К этому раствору прибавляют раствор 4,5-диметилимидазола (0,35 г, 3,65 ммоль) и NaH (0,088 г, 3,67 ммоль) в DMF (5 мл). Этот раствор 4 ч нагревают при 80-90°C, а затем охлаждают до комнатной температуры и после этого экстрагируют раствором EtOAc-H₂O. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют досуха и очищают с помощью

хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 50% EtOAc/50% гексан и 5% MeOH/CH₂Cl₂, и получают смесь продуктов - соединение (709) типа А и соединение (710) типа В (1,2 г, МН⁺ = 547,3). Продукты дополнительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ с использованием хиральной колонки AD, элюируя смесью 15% IPA/85% гексан/0,2% DEA, и получают 4 отдельных соединения:

Соединение (709a) изомер 1, тип А (0,291 г, МН⁺ = 547,3), соединение (710a) изомер 1, тип В (0,305 г, МН⁺ = 549,3) и

соединение (709b) изомер 2, тип А (0,280 г, МН⁺ = 547,3), соединение (710b) изомер 2, тип В (0,2 г, МН⁺ = 549,3),

Стадия В Получение соединений (711a), (711b), (712a), и (712b).



Раствор соединения (710a) (изомер 1, тип В) (0,245 г, 0,45 ммоль) в 4 н. растворе HCl/диоксан (2 мл) 3 ч перемешивают при комнатной температуре, затем концентрируют досуха и получают соединение (711a) (изомер 1, тип В) (0,184 г, выход 98%) (МН⁺ = 455,1).

Соединения (711b) (изомер 2, тип В), (712a) (изомер 1, тип А) и (712b) (изомер 2, тип А) получают способом, аналогичным приведенному выше на стадии В способу получения соединения (711a) (изомер 1, тип В).

(711b) (0,085 г, выход 75%), (712a) (0,141 г, выход 75%), (712b) (0,106 г, выход 59%).

ПРИМЕРЫ 443-447

Соединения (711a) и (711b) по отдельности вводят в реакцию по методике, описанной в Примере 13, с подходящими хлорформиатами или изоцианатами и получают следующие соединения, приведенные ниже в таблице 15.

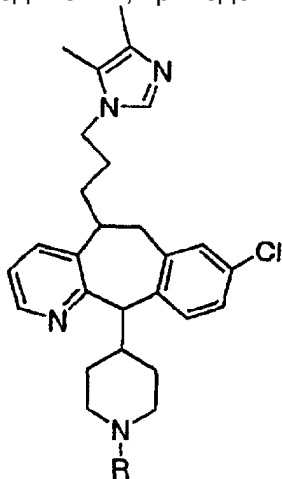
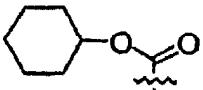
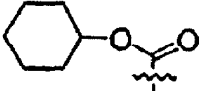
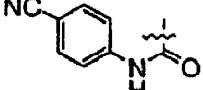
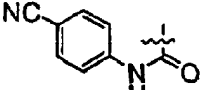
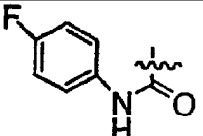


Таблица 15: 5-Замещенные аналоги 4,5-диметилпропилимидазола с мостиковой ординарной связью.

Пример №	R	Соединение №:	Физические характеристики
443		713	$MH^+ = 575,1$
444		714	$MH^+ = 575,1$
445		715	$MH^+ = 593,2$
446		716	$MH^+ = 593,2$
447		717	$MH^+ = 586,1$

ПРИМЕРЫ 448-454

Соединения (712a) и (712b) по отдельности вводят в реакцию по методике, описанной в Примере 13, с подходящими хлорформиатами или изоцианатами и получают следующие соединения, приведенные ниже в таблице 16.

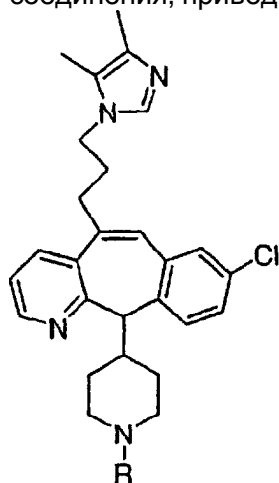
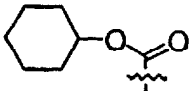
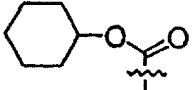
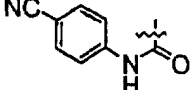
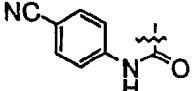
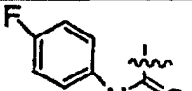
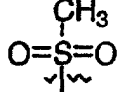
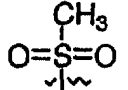


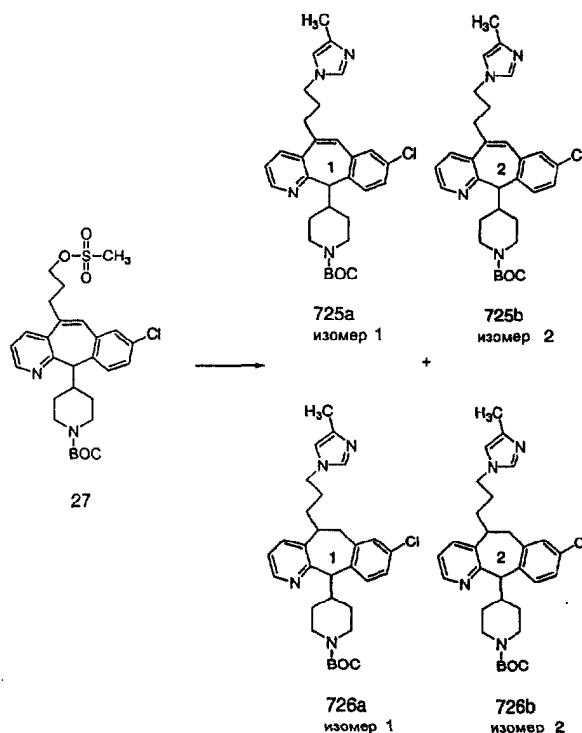
Таблица 16: 5-Замещенные аналоги 4,5-диметилпропилимидазола с мостиковой двойной связью.

Пример №	R	Соединение №:	Физические характеристики
448		718	$MH^+ = 573,1$
449		719	$MH^+ = 573,1$
450		720	$MH^+ = 591,1$
451		721	$MH^+ = 591,1$
452		722	$MH^+ = 584,1$
453		723	$MH^+ = 525,1$
454		724	$MH^+ = 525,1$

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 61

Соединения (727a), (727b), (728a) и (728b).

Стадия А Получение соединений (725a), (725b), (726a) и (726b).

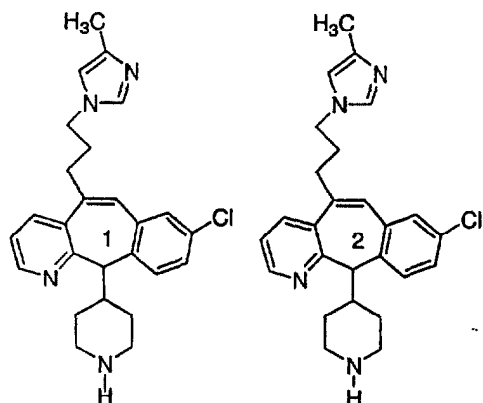


Соединение (27), полученное в Примере получения 4, стадия Е, вводят в реакцию в основном таким же способом, как описано выше в Примере получения 60, стадия А, заменяя 4,5-диметилимидазол на 4-метилимидазол, и в качестве продуктов получают четыре отдельных соединения.

ВОС-производные:

Соединение (725a) изомер 1, тип А (0,69 г, $MH^+ = 533,1$). Соединение (725b) изомер 2, тип А (0,10 г, $MH^+ = 533,1$). Соединение (726a) изомер 1, тип В (0,35 г, $MH^+ = 535,1$). Соединение (726b) изомер 2, тип В (0,22 г, $MH^+ = 535,1$).

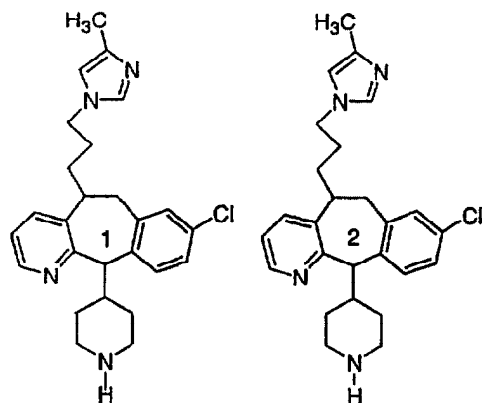
Стадия В Получение соединений (727a), (727b), (728a) и (728b)



726a
изомер 1

726b
изомер 2

+



727a
изомер 1

727b
изомер 2

В основном таким же способом, как описано в Примере получения 60, стадия В, получают -NH-производные:

Соединения:

(727a) изомер 1 тип В (0,3 г, выход 100%, $MH^+ = 435,1$), (727b) изомер 2 тип В, (728a) изомер 1 тип А и (728b) изомер 2 тип А.

ПРИМЕРЫ 455-459

Соединения (727a) и (727b) по отдельности вводят в реакцию по методике, описанной в Примере 13, с подходящими хлорформиатами или изоцианатами и получают следующие соединения, приведенные ниже в таблице 17.

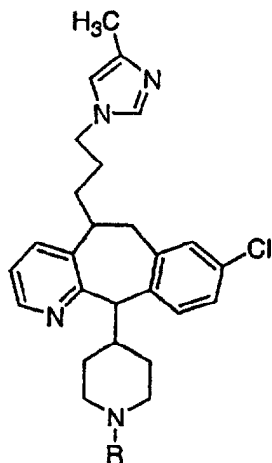


Таблица 17: 5-Замещенные аналоги 4-метилпропилимидазола с мостиковой обычной связью.

Пример №	R	Соединение №:	Физические характеристики
455		729	$MH^+ = 561,1$
456		730	$MH^+ = 581,1$
457		731	$MH^+ = 572,1$
458		732	$MH^+ = 560,1$
459		733	$MH^+ = 513,1$

ПРИМЕРЫ 460 -469

Соединения (728a) и (728b) по отдельности вводят в реакцию по методике, описанной в Примере 13, с подходящими хлорформиатами или изоцианатами и получают следующие соединения, приведенные ниже в таблице 18.

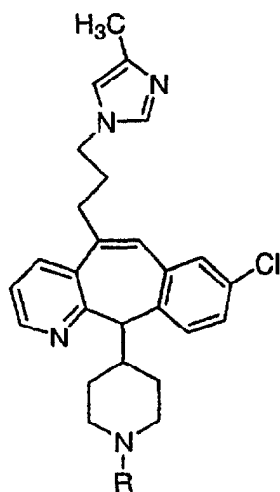
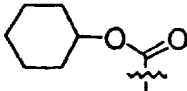
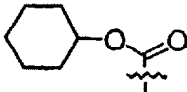
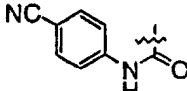
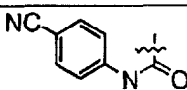
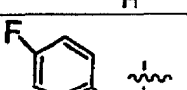
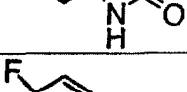
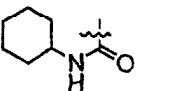
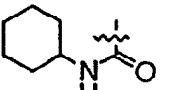
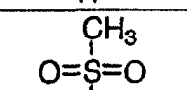
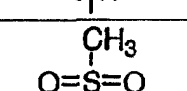


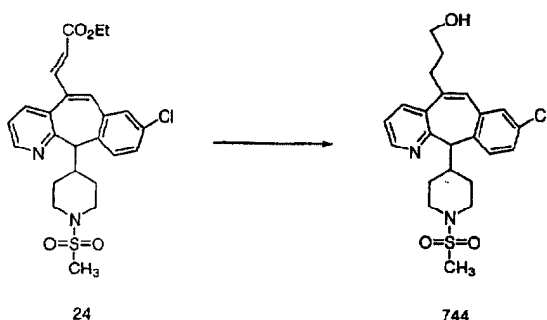
Таблица 18: 5-Замещенные аналоги 4-метилпропилимидазола с мостиковой двойной

СВЯЗЬЮ.

Пример №	R	Соединение №:	Физические характеристики
460		734	$MH^+ = 559,1$
461		735	$MH^+ = 559,1$
462		736	$MH^+ = 579,1$
463		737	$MH^+ = 579,1$
464		738	$MH^+ = 570,1$
465		739	$MH^+ = 570,1$
466		740	$MH^+ = 558,1$
467		741	$MH^+ = 558,1$
468		742	$MH^+ = 511,1$
469		743	$MH^+ = 511,1$

ПРИМЕР 470

Стадия А. Получение соединения (744).



К раствору соединения (24), полученного в Примере получения 4, стадия D (4,0 г, 8,2 ммоль) при перемешивании в атмосфере азота прибавляют CuCl (0,7 г, 8,2 ммоль). Раствор охлаждают до 0°C , затем порциями прибавляют NaBH_4 (4,66 г, 123,2 ммоль). Полученный раствор 6 ч перемешивают при 0°C , концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_3 - насыщенный раствор NaHCO_3 . Объединенные

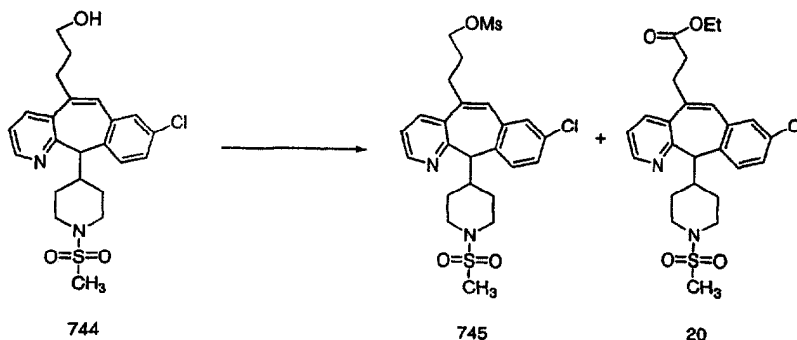
органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют и очищают с помощью хроматографии на колонке с 200 мл нормальной фазы силикагеля, элюируя смесью 20% $\text{EtOAc}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают соединение (744) (3,62 г, выход 99%, $\text{Mn}^+ = 447$).

Стадия В Получение соединений (745) и (20).

5

10

15



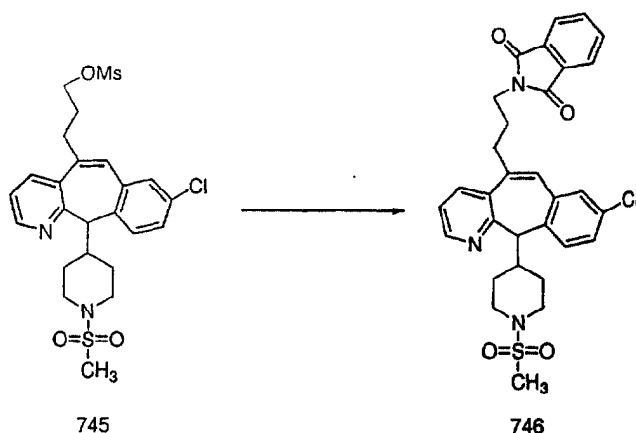
К раствору соединения (744), полученного выше на стадии А (3,0 г, 5,7 ммоль), в CH_2Cl_2 (100 мл) при комнатной температуре при перемешивании в атмосфере азота прибавляют триэтиламин (2,4 мл, 17,1 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,98 г, 8,7 ммоль).

Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем промывают насыщенным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке Biotage, элюируя смесью 30% $\text{EtOAc}/70\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают соединение (745) в виде белого твердого вещества (1,19 г, $\text{Mn}^+ = 525,1$) и соединение (20) (1,31 г, $\text{Mn}^+ = 489,1$).

Стадия С Получение соединения (746).

30

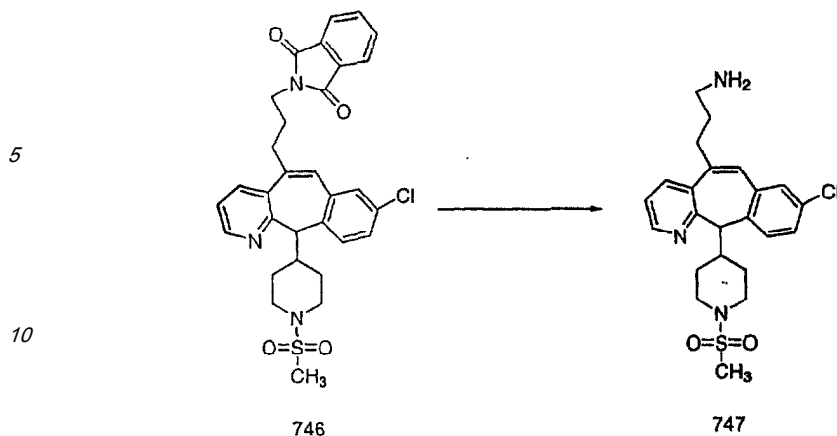
35



К раствору соединения (745), полученного выше на стадии В (2,17 г, 4,3 ммоль), в DMF (500 мл) при комнатной температуре при перемешивании в атмосфере азота прибавляют калиевое производное фталимида (1,20 г, 0,5 ммоль). Полученный раствор 4 ч нагревают при 90°C , охлаждают до комнатной температуры, концентрируют досуха и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - насыщенный раствор NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 50-70% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$, и получают соединение (746) в виде белого твердого вещества (1,76 г, выход 71%, $\text{Mn}^+ = 577,0$).

Стадия D Получение соединения (747).

50

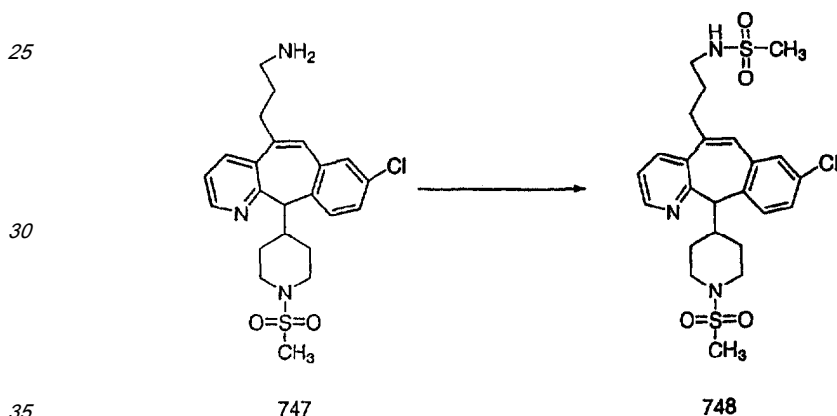


15 К раствору соединения (746), полученного выше на стадии С (1,67 г, 2,9 ммоль), в EtOH (50 мл) при комнатной температуре при перемешивании прибавляют моногидрат гидразина (0,29 г, 5,8 ммоль). Полученный раствор 4 ч кипятят с обратным

20 холодильником, охлаждают до комнатной температуры, концентрируют досуха и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - H_2O . Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и получают соединение (747) в виде белого

твердого вещества (1,23 г, выход 95%, $\text{Mn}_2 = 446,1$).

Стадия Е. Получение соединения (748).

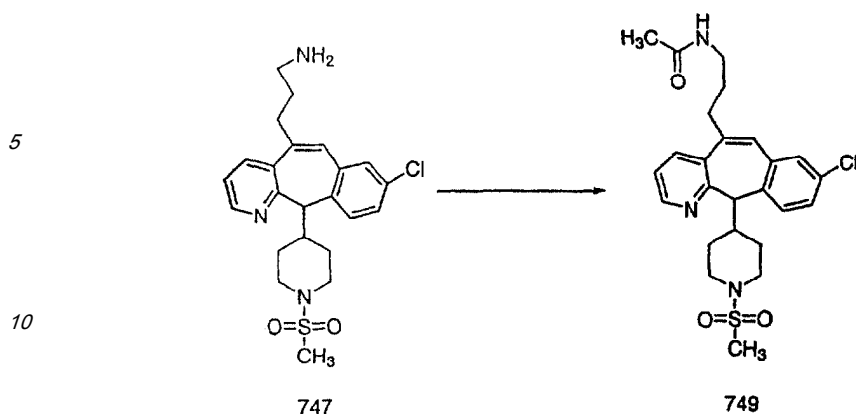


35 К раствору соединения (747), полученного на стадии D (0,1 г, 0,22 ммоль), в CH_2Cl_2 (5 мл) при комнатной температуре при перемешивании в атмосфере азота прибавляют TEA (0,06 мл, 0,45 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,038 г, 0,34 ммоль). Полученный

40 раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем промывают насыщенным раствором NaHCO_3 . Объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 3% $\text{MeOH-NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают соединение (748) в виде белого твердого

45 вещества (0,087 г, выход 76%, $\text{Mn}^+ = 524,0$).

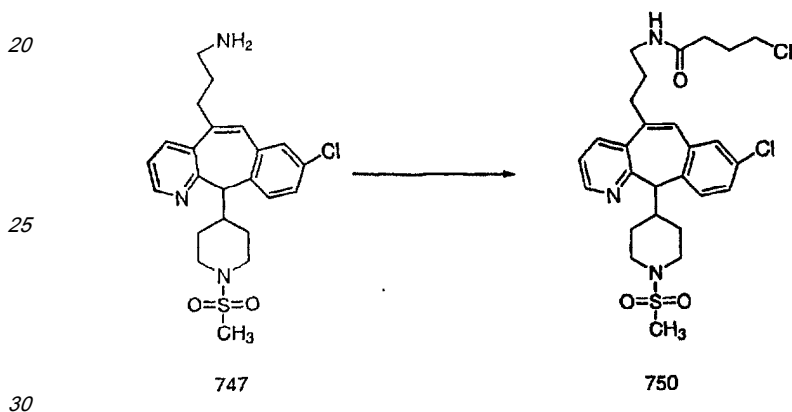
ПРИМЕР 471. Получение соединения (749).



Соединение (747), полученное выше в Примере 470, стадия D, вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере 470, стадия E, используя ацетилхлорид, и получают соединение (749) (0,048 г, выход 45%, $MH^+ = 488,2$).

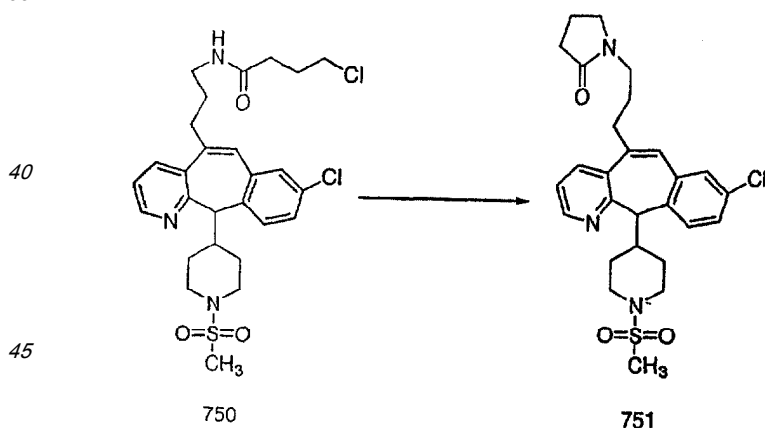
ПРИМЕР 472

Стадия A Получение соединения (750).



Соединение (747), полученное выше в Примере 470, стадия D, вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере 470, стадия E, используя 4-хлорбутилхлорид (ACROS), и получают соединение (750) (0,67 г, выход 100%, $MH^+ = 514,1$).

Стадия B Получение соединения (751).



К раствору соединения (750), полученного на стадии A (0,575 г, 1,11 ммоль), в толуоле (15 мл) при комнатной температуре при перемешивании в атмосфере азота прибавляют K_2CO_3 (0,55 г, 4,01 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение выходных дней, а затем 7 ч нагревают при 55°C. После этого раствор охлаждают до комнатной температуры, фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке, элюируя смесью 1,5% MeOH- NH_3 /98,5%

CH_2Cl_2 , и получают соединение (751) в виде белого твердого вещества (0,15 г, выход 26%, $\text{MH}^+ = 524,1$).

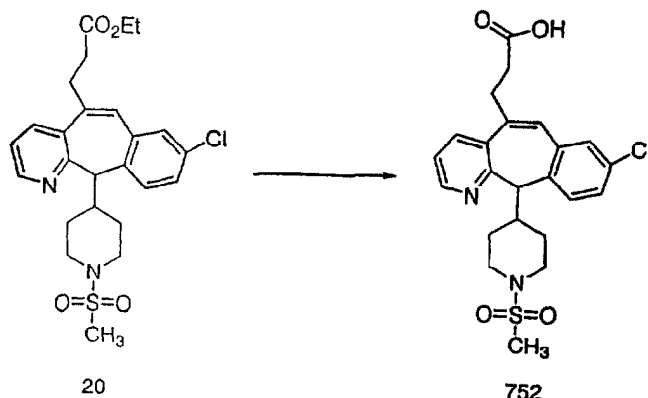
ПРИМЕР 473

Стадия А Получение соединения (752).

5

10

15



20

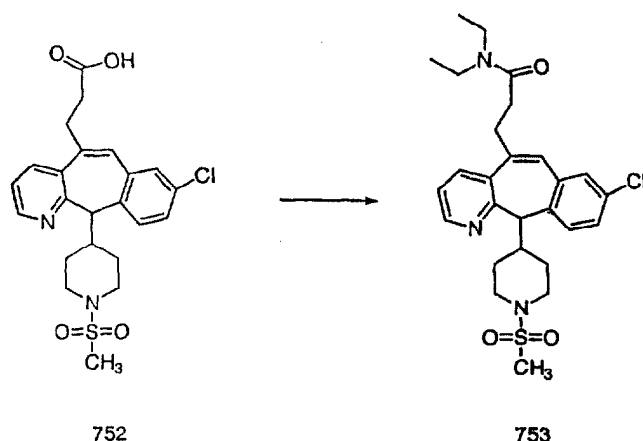
К раствору соединения (20), полученного в Примере 470, стадия В (0,67 г, 1,37 ммоль), в THF (5 мл) при перемешивании прибавляют 1 н. раствор NaOH (6,9 мл, 6,88 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют досуха. Затем раствор подкисляют 10% лимонной кислотой и после этого экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют досуха, получая соединение (752) в виде светло-желтого вещества (0,33 г, выход 52%, $\text{MH}^+ 461,1$).

25

Стадия В Получение соединения (753).

30

35



40

К раствору соединения (752), полученного выше на стадии А (0,1 г, 0,23 ммоль), в CH_2Cl_2 (5 мл) при комнатной температуре при перемешивании в атмосфере азота прибавляют оксалилхлорид (0,97 г, 7,62 ммоль) и диэтиламин (0,47 г, 6,43 ммоль). Полученный раствор 1 ч перемешивают при комнатной температуре и концентрируют досуха. Затем неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на колонке, элюируя смесью 2% $\text{MeOH-NH}_3/98\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают соединение (753) в виде белого твердого вещества (0,051 г, выход 49,5%, $\text{MH}^+ = 516,1$).

45

ПРИМЕР 474

Получение соединения (754).

50



15

20

25

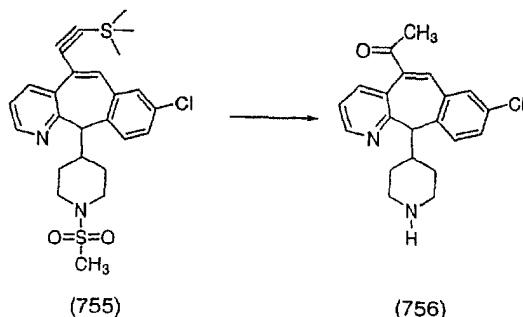


35

40

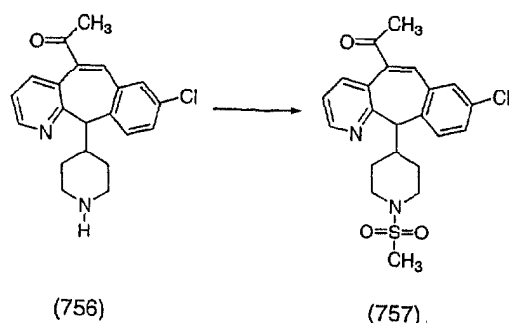
45

50



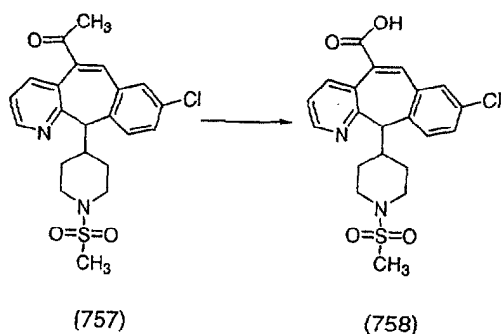
Раствор соединения (755), полученного выше на стадии А (4,48 г, 9,24 ммоль), в концентрированной HCl (100 мл) кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Затем раствор охлаждают до комнатной температуры и подщелачивают 50% (мас./мас.) раствором NaOH и после этого экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха и получают не совсем белое твердое вещество (756) (4,40 г, выход 100%, МН⁺ = 353,1).

Стадия С Получение соединения (757).



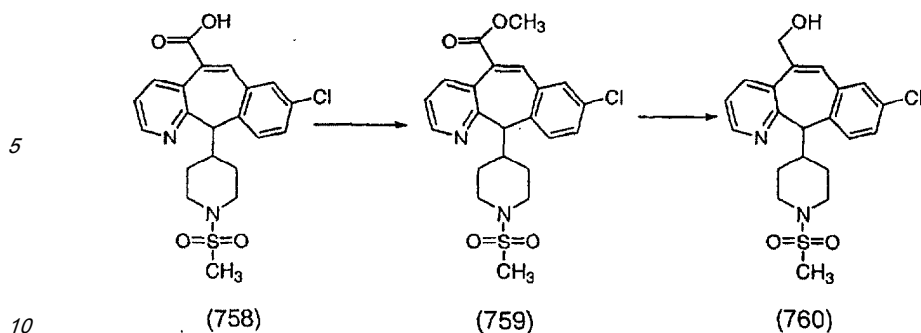
К раствору соединения (756), полученного на стадии В (3,15 г, 8,93 ммоль), в CH₂Cl₂ (100 мл) при перемешивании прибавляют Et₃N (2,5 мл, 17,85 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,51 г, 4,46 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем раствор промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют досуха и получают неочищенный продукт (4,31 г, выход 100%, МН⁺ = 431,1).

Стадия D Получение соединения (758).



Раствор соединения (757), полученного на стадии С (3,84 г, 8,91 ммоль), в 4% NaClO (150 мл) и 45% растворе NaOH (15 мл) 2 ч кипятят с обратным холодильником, затем охлаждают до комнатной температуры и прибавляют насыщенный раствор бисульфита натрия (150 мл). Затем значение pH раствора доводят до 6,5 и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха и получают светло-желтое твердое вещество (3,31 г, выход 86%, МН⁺ = 433,1).

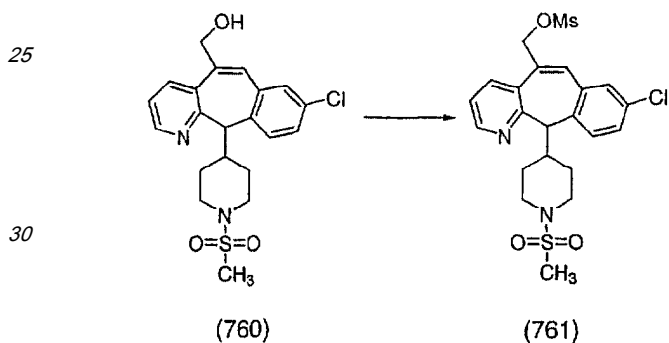
Стадия Е Получение соединения (759).



К раствору соединения (758), полученного на стадии D (3,31 г, 7,65 ммоль), в толуоле (80 мл) и MeOH (50 мл) при комнатной температуре при перемешивании в атмосфере азота прибавляют триметилсилилдиазометан (2,0 М раствор в гексане) (3,4 мл, 68,8 ммоль) при 0°C, пока бесцветный раствор не станет желтым. Полученный раствор полчасу перемешивают при 0°C и концентрируют досуха, получая неочищенный продукт (759).

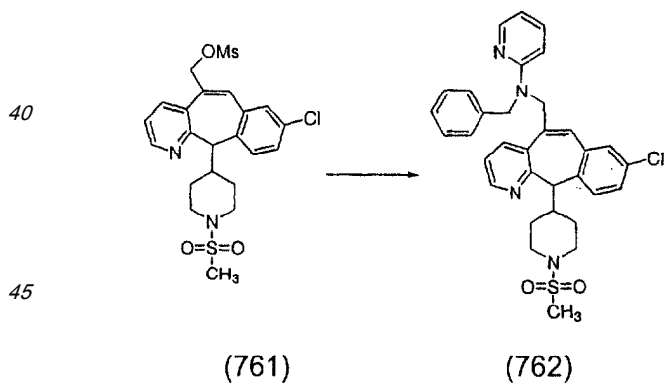
К раствору полученного выше неочищенного продукта (759) в THF (30 мл) при 0°C прибавляют DIBAL (15,3 мл, 15,3 ммоль). Полученный раствор 2 ч перемешивают при 0°C, а затем экстрагируют 10% раствором лимонной кислоты и 1 н. раствором NaOH. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют досуха, получая светло-желтое твердое вещество (760) (2,90 г, выход 90%, МН⁺ = 419,1).

Стадия F Получение соединения (761).



Соединение (760) вводят в реакцию в основном таким же образом, как выше на стадии С, и получают соединение (761).

Стадия G Получение соединения (762).



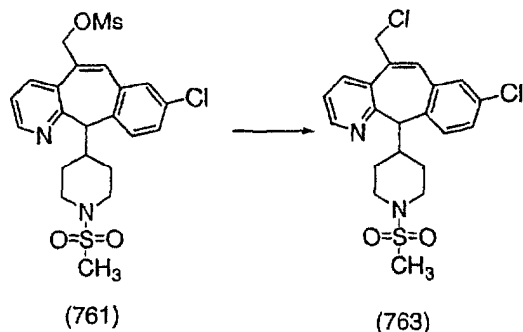
К раствору 2-бензиламинопиридина (0,115 г, 0,624 ммоль) в DMF (10 мл) при перемешивании при комнатной температуре прибавляют NaH (9,81 г, 0,41 ммоль) и раствор 0,5 ч перемешивают. К раствору мезилата, полученного на стадии F (0,2 г, 0,41 ммоль), в DMF (10 мл) при перемешивании и при продувании азотом прибавляют полученный выше раствор 2-бензиламинопиридина в DMF. Полученный раствор 3 ч нагревают при 90°C,

концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - насыщенный раствор NaHCO_3 , а после этого сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 5% $\text{MeOH}-\text{NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают светло-желтое твердое вещество (762) (0,03 г, выход 13%, $\text{Mn}^+ = 585,1$).

ПРИМЕР 476

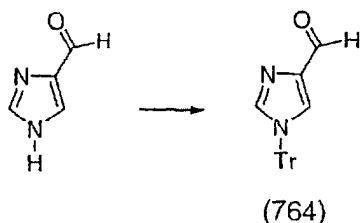
Получение соединения (768).

Стадия А Получение соединения (763).



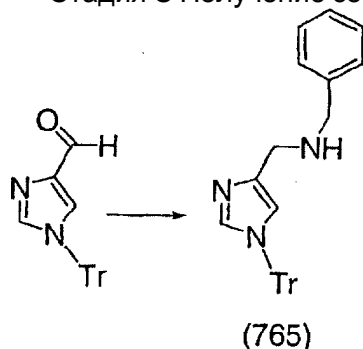
В основном таким же образом, как в Примере 475, стадия Е, получают соединение (763).

Стадия В Получение соединения (764).

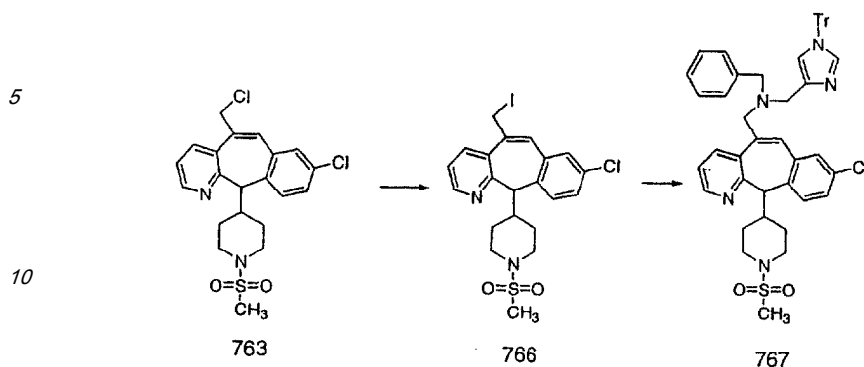


К раствору 4(5)-имидазолкарбоксальдегида (20,0 г, 0,208 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) при перемешивании прибавляют Et_3N (29,0 мл, 0,208 ммоль). Затем раствор охлаждают до 0°C , а после этого при 0°C прибавляют трифенилметилхлорид (52,8 г, 0,18 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем его промывают рассолом, водой и концентрируют досуха, получая белое твердое вещество (63,0 г, выход 98%, $\text{Mn}^+ = 339,1$).

Стадия С Получение соединения (765).



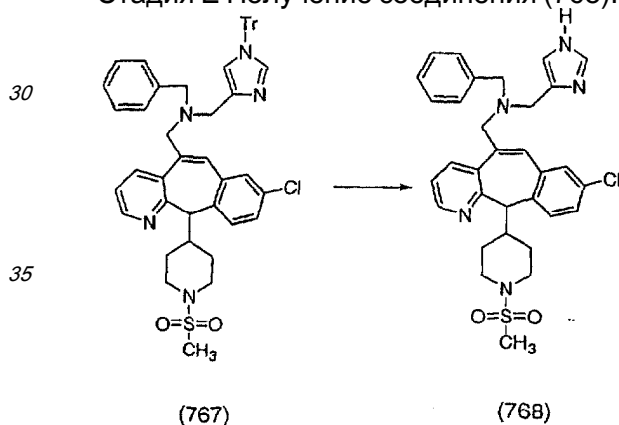
К раствору исходного вещества бензиламина (0,99 г, 8,87 ммоль) в MeOH (50 мл) при перемешивании при продувании азотом при комнатной температуре прибавляют ацетат натрия (0,73 г, 8,87 ммоль), молекулярные сита 3 А (3,0 г) и альдегид (3,0 г, 8,87 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, а затем прибавляют NaBH_4 (0,67 г, 17,74 ммоль) и после этого перемешивают 4 ч и концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - 1 н. раствор NaOH . Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 2% $\text{MeOH}-\text{NH}_3/98\% \text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают светло-желтое масло (3,75 г, выход 98%, $\text{Mn}^+ = 430,2$).



15 К раствору соединения (764), полученного на стадии В (0,41 г, 1,14 ммоль), в DMF (10 мл) при перемешивании при комнатной температуре в атмосфере азота прибавляют NaN (0,02 г, 0,84 ммоль). Полученный раствор 1 ч перемешивают при комнатной температуре.

20 К раствору соединения (763), полученного на стадии А (0,4 г, 0,84 ммоль), в ацетоне (30 мл) при перемешивании при комнатной температуре при продувании азотом прибавляют NaI (0,12 г, 0,84 ммоль). Полученный раствор 1 ч кипятят с обратным холодильником, а затем концентрируют досуха, получая соединение (766). К неочищенному соединению (766) прибавляют DMF (10 мл), полученный выше раствор соединения (764) и NaN (0,02 г, 0,84 ммоль). Полученный раствор в течение ночи нагревают при 90°C, затем концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 2% MeOH-NH₃/98% CH₂Cl₂, и получают соединение (767) в виде светло-желтого твердого вещества (0,23 г, выход 33%, MН₂ = 830,4).

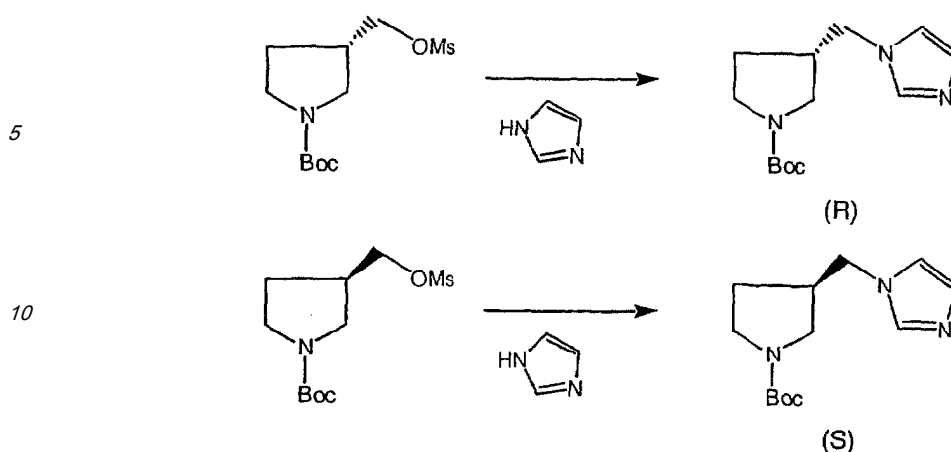
25 Стадия Е. Получение соединения (768).



40 Раствор соединения (767), полученного на стадии С (0,238 г, 0,29 ммоль), в 80% уксусной кислоте в H₂O кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч, а затем концентрируют досуха и после этого экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - 1 н. раствор NaOH. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 3% MeOH-NH₃/97% CH₂Cl₂, и получают белое твердое вещество (0,10 г, выход 62%, MН⁺ = 588,2).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 62

45 Стадия А 1N-трет-бутоксикарбонил-3(R)-и-3(S)-(1H-имидазол-1-ил)-метилпирролидины

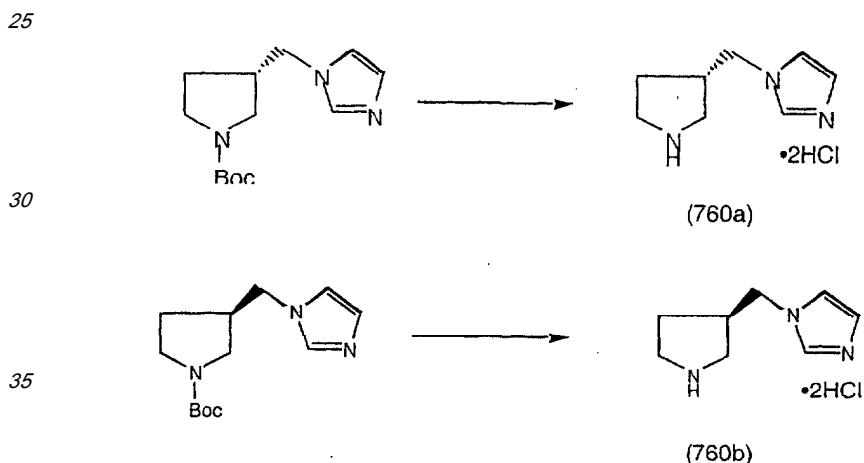


15 3(R)-(3-Метансульфонилоксиметил)-пирролидин (J. Med. Chem. 1990, 33, 77-77) (0,993 г, 3,56 ммоль) растворяют в безводном DMF (25 мл) и прибавляют натриевую соль имидазола (0,6 г, 10 ммоль). Смесь 2 ч нагревают при 60°C, а затем выпаривают досуха. Продукт экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ и промывают рассолом. Экстракт в CH₂Cl₂ выпаривают досуха и получают искомое соединение (1,1409 г, 100%). МС ЭР: МС ББА(М+1)=252; ¹H ЯМР (CDCl₃) 1,45 (s, 9H), 1,5-1,7 (m, 1H), 1,9-2,1 (m, 1H), 2,5-2,7 (m, 1H), 3,0-3,2 (m, 1H), 3,3-3,6 (m, 2H), 3,9 (dd, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,1 (s, 1H), 7,45 (s, 1H).

20

Аналогичным образом из 3(S)-(3-метансульфонилоксиметил)-пирролидина (0,993 г, 3,56 ммоль) получают (S)-изомер (1,1409 г, 100%).

Стадия В 3(R)-и 3(S)-(1H-имидазол-1-ил)-метилпирролидины



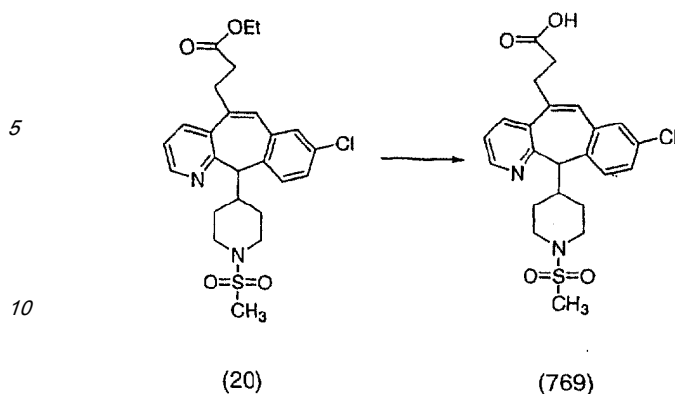
40 Соединение (0,48 г, 1,91 ммоль), полученное на стадии А, 2 ч перемешивают в 4 н. растворе HCl в диоксане (10 мл) и затем выпаривают досуха, получая искомое соединение, которое используют для сочетания с трициклической кислотой.

Аналогичным образом получают (S)-изомер.

ПРИМЕР 477

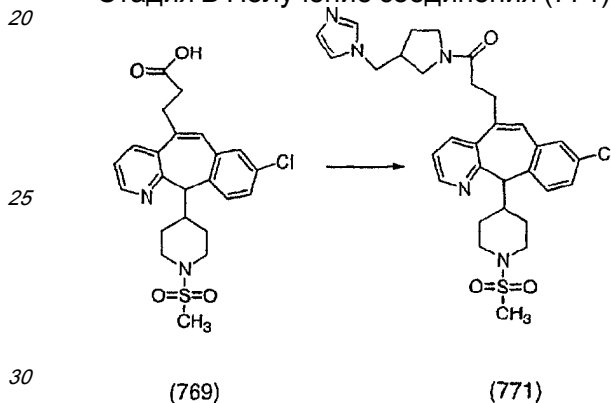
Получение соединения (771).

45 Стадия А Получение соединения (769).



15 К раствору соединения (20), полученного в Примере получения 3, стадии В (4,86 г, 9,94 ммоль), в EtOH (100 мл) прибавляют 1 н. раствор LiOH (80 мл). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют досуха, а затем растворяют в CH₂Cl₂. Затем с помощью 1 н. раствора HCl значение pH доводят до 6,5-7,0. Затем водный слой отделяют и концентрируют досуха, а после этого растворяют в THF и получают литиевую соль (4,86 г, выход 100%, M+Li = 467,1).

20 Стадия В Получение соединения (771).



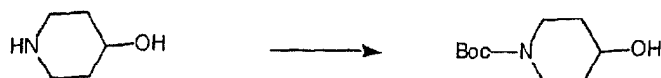
35 К раствору соединения (769), полученного выше на стадии А (0,38 г, 0,84 ммоль), в DMF (10 мл) при перемешивании при комнатной температуре при продувании азотом прибавляют соединение (770), полученное в Примере получения 62 (0,163 г, 1,09 ммоль), бензотриазил-М-окситрис(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат (0,44 г, 1,01 ммоль) и Et₃N (0,5 мл, 3,36 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью смеси CH₂Cl₂ -10% раствор лимонной кислоты. Затем объединенные органические слои промывают

40 насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 3% MeOH-NH₃/CH₂Cl₂, и получают светло-желтое твердое вещество (0,12 г, M = 594,2).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 63

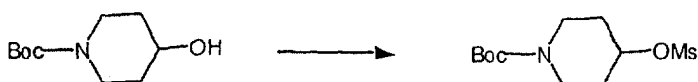
Соединение (772)

45 Стадия А 1-N-трет-бутоксикарбонил-4-гидроксипиперидин.



50 К раствору 4-гидроксипиперидина (2 г, 19,78 ммоль) и триэтиламина (4,16 мл, 29,67 ммоль) в CH₂Cl₂ (20 мл) прибавляют ди-трет-бутилдикарбонат (5,18 г, 23,72 ммоль) и 16 ч перемешивают при комнатной температуре. Раствор разбавляют с помощью CH₂Cl₂ и промывают водой, сушат (MgSO₄), фильтруют и выпаривают, получая искомое соединение (3,95 г, 99%). МС ББА (M + 1) = 202.

Стадия В 1-N-трет-бутоксикарбонил-4-метансульфонилпиперидин.



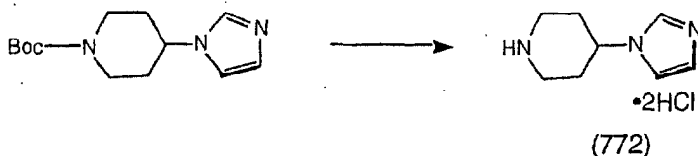
Соединение, полученное выше на стадии А (3,5 г, 17,39 ммоль), и триэтиламин (4,85 мл, 34,79 ммоль) растворяют в CH_2Cl_2 (30 мл) и смесь перемешивают в атмосфере азота при 0°C . Прибавляют метансульфонилхлорид (1,62 мл, 20,88 ммоль) и раствор 2 ч перемешивают при комнатной температуре. Раствор разбавляют с помощью CH_2Cl_2 и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и сушат (MgSO_4), фильтруют и выпаривают досуха, получая искомое соединение (4,68 г, 96,4%). МСЭР: $m/z = 280$ (MH^+).

Стадия С 1-N-трет-бутоксикарбонил-4-(1Н-имидазол-1-ил)-пиперидин.



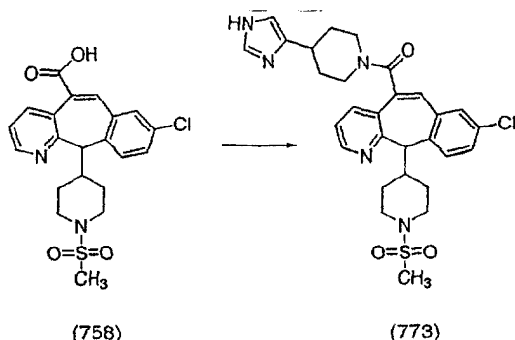
Раствор соединения, полученного на стадии В (4,0 г, 14,32 ммоль), в DMF (120 мл) при перемешивании в атмосфере азота прибавляют к раствору NaH (0,52 г, 21,66 ммоль) и имидазола (1,46 г, 21,47 ммоль) в DMF (20 мл). Смесь 16 ч перемешивают при 60°C . DMF выпаривают в вакууме. Полученный неочищенный продукт экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 и экстракт последовательно промывают водой и рассолом и CH_2Cl_2 выпаривают, получая в остатке искомое вещество, которое хроматографируют на силикагеле, используя в качестве элюента смесь 3% (10% концентрированный NH_4OH в метаноле) CH_2Cl_2 , и получают искомое соединение (0,94 г, 26%). МС ББА ($M + 1$) = 252. ^1H ЯМР (CDCl_3) 1,4 (s, 9H), 1,6-1,8 (m, 2H), 2,0 (dd, 2H), 2,8 (dt, 2H), 4,05 (m, 1H), 4,2 (m, 2H), 6,9 (s, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,65 (s, 1H).

Стадия D 4-(1 Н-имидазол-1-ил)-пиперидин.



Соединение, полученное на стадии С (0,21 г, 0,836 ммоль), 2 ч перемешивают в 4 н. растворе HCl в диоксане (5 мл), а затем выпаривают досуха и получают искомое соединение (772), которое используют для сочетания с трициклической кислотой.

ПРИМЕР 478 Получение соединения (773).

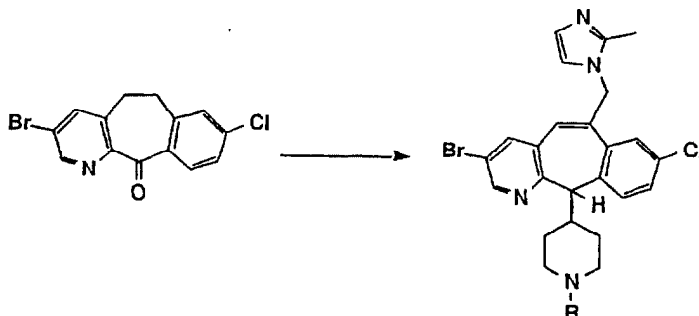


К раствору соединения (758), полученного в Примере 475, стадия D (0,2 г, 0,46 ммоль), в CH_2Cl_2 (5 мл) в атмосфере азота при перемешивании при комнатной температуре прибавляют соединение (772), полученное в Примере получения 63, стадия D (0,19 г, 0,55 ммоль), бензотриазол-N-окси-трис-(диметиламино)фосфонийгексафторфосфат (0,25 г, 0,55 ммоль) и Et₃N (0,3 мл, 1,85 ммоль). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью смеси CH_2Cl_2 - 10% раствор лимонной кислоты. Объединенные органические

слои затем промывают насыщенным раствором MgSO_4 , рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют, концентрируют досуха и очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью 3% $\text{MeOH-NH}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, и получают белое твердое вещество (773) (0,013 г, выход 5%, $M = 566,2$).

ПРИМЕР 479

Получение соединений (774 -777).



$R = \text{N-BOC}$

(774) (энантиомер 1), ($M + 1 = 584$).

(775) (энантиомер 2), ($M + 1 = 584$).

$R = \text{H}$

(776) (энантиомер 1).

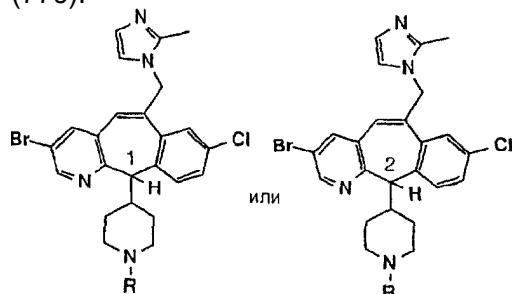
(777) (энантиомер 2).

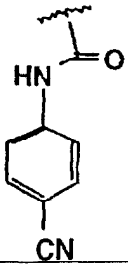
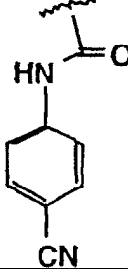
3-Бром-8-хлоразакетон (патент США US 5977128, Пример получения 11, стадия А (1999)) вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23 и Примере 91, и получают М-ВОС-производные (774) и (775). Соединения (774) и (775) по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (776) и (777).

ПРИМЕР 480

Получение соединений (778) и (779).

В основном, таким же образом, как в Примерах 420 и 421, получают соединения (778) и (779).



Соединение №:	R =	Энантиомер	МС ББА (М + 1)
778		1	628
779		2	628

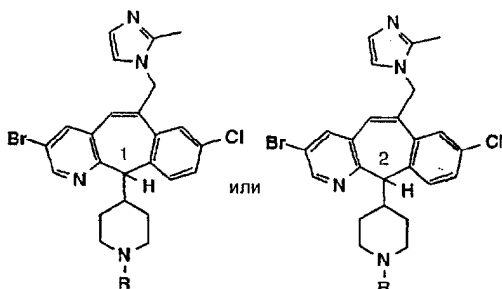
Физические характеристики:

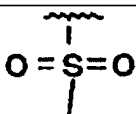
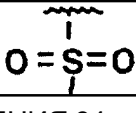
(778): ¹H ЯМР (Varian 400 МГц, COCl₃, ppm): 5 = 8,564 (1 H, d, J = 2 Гц), 7,784 (1 H, d, J = 2 Гц), 7,624 (1H, d, J = 2 Гц), 7,51 -7,37 (5H, т), 7,305 (1H, s), 7,267 (1H, s), 6,870 (1H, s), 6,867 (1H, s), 6,579 (1H, s), 5,282 (1H, d, J = 16 Гц), 5,031 (1H, d, J = 17 Гц), 4,576 (1H,s), 3,176 (4H, br ddd, J=6, 14 и 58 Гц), 2,485 (3H, s), 1,950 (4H, dd, J = 6 и 9 Гц); МС (т/е) 630 (М + Н), 340, 327, 293, 263, 249; МСВР (Jeol JMS-HX110A) Рассчитано для C₃₁H₂₇BrClN₇O 628,1227 (М + 1), найдено 628,1229.

ПРИМЕР 481

Получение соединений (780) и (781).

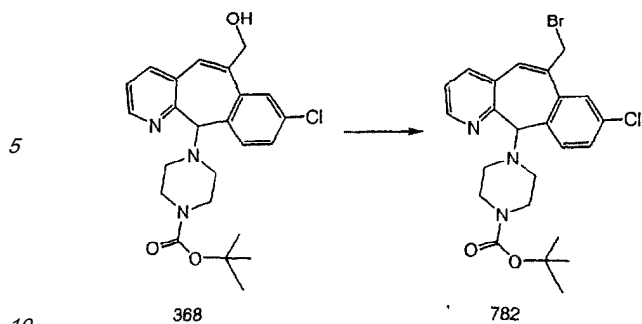
В основном, таким же образом, как в Примере 70, получают соединения (780) и (781).



Соединение №:	R =	Энантиомер	МС ББА (М + 1)
780		1	562
781		2	562

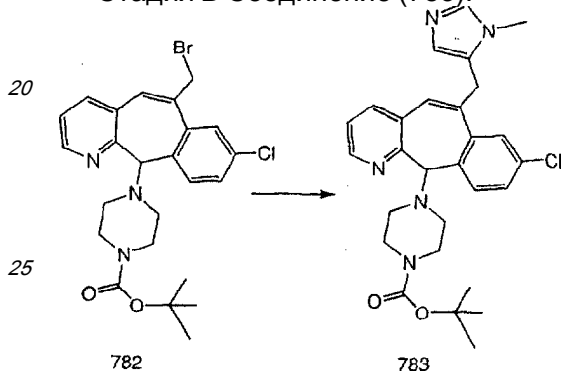
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 64

Стадия А Соединение (782).



Соединение (368), полученное в Примере получения 42, стадия С (2,34 г, 5,29 ммоль), при 0°C растворяют в 25 мл CH_2Cl_2 . Прибавляют PPh_3 (1,66 г, 6,34 ммоль) и NBS (1,03 г, 5,82 ммоль). Через 90 мин реакционную смесь разбавляют с помощью CH_2Cl_2 (20 мл), промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , рассолом и сушат над MgSO_4 . Неочищенный продукт очищают на колонке с силикагелем (гексаны/ EtOAc от 4:1 до 2:1) и получают 1,8 г соединения (782) в виде светло-желтого твердого вещества. МС, $M + 1 = 504$.

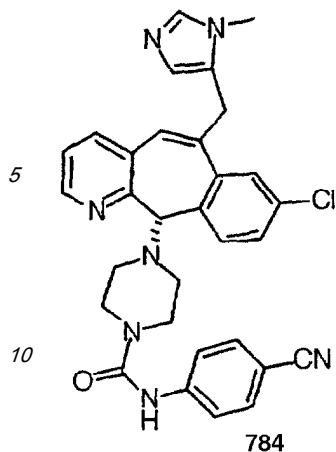
Стадия В Соединение (783).



5-Иод-1N-метилимидазол (455 мг, 2,18 ммоль) при комнатной температуре растворяют в 10 мл THF. По каплям прибавляют EtMgBr (2,4 мл, 1,0 М раствор в THF). Через 30 мин реакционную смесь охлаждают до 0°C. Затем прибавляют 10 мл раствора CuCN (175 мг, 1,96 ммоль) в THF и LiCl (166 мг, 3,9 ммоль). Еще через 10 мин прибавляют соединение (782), полученное выше на стадии А (989 мг, 1,96 ммоль, в 10 мл THF). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Для остановки реакции прибавляют насыщенный раствор NH_4Cl . Полученную эмульсию фильтруют через воронку с пористым фильтром и фильтрат дважды экстрагируют с помощью EtOAc . Органический слой промывают раствором NaHCO_3 и рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и выпаривают в вакууме. Полученное неочищенное вещество хроматографируют на колонке с силикагелем (с использованием смеси гексаны/ EtOAc -1:1, а затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ -10:1) и получают 330 мг искомого вещества. МС, $M + 1 = 506$. Энантимеры разделяют на хиральной колонке AD.

ПРИМЕР 482

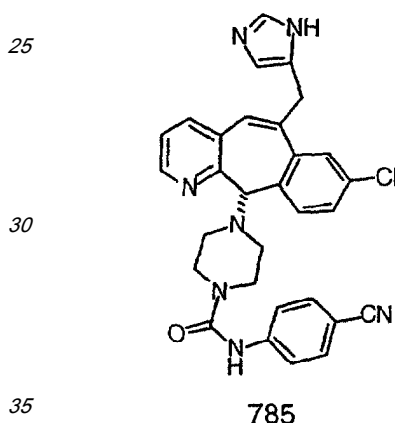
Получение соединения (784).



Соединение (783), полученное выше в Примере получения 64, стадия В (40 мг), при комнатной температуре растворяют в CH_2Cl_2 (5 мл), а затем прибавляют TFA (0,5 мл). Через 2 ч растворитель выпаривают в вакууме и дважды выпаривают совместно с PhCH_3 . Затем неочищенную смесь растворяют в CH_2Cl_2 (4 мл) и по каплям прибавляют Et_3N , пока раствор не станет основным по индикаторной бумаге. Прибавляют 4-цианфенилизоцианат (14 мг). Через 5 мин реакционную смесь досуха выпаривают в вакууме. Неочищенное вещество очищают с помощью пластины для препаративной ТСХ (10: 1, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) и получают 23 мг соединения (784) в виде белого твердого вещества. МС, $M + 1 = 550$.

ПРИМЕР 483

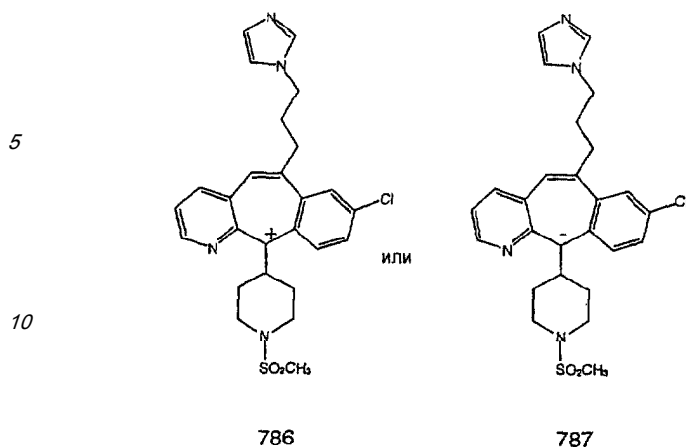
Получение соединения (785).



Соединение (785) получают с помощью в основном такой же методики, как приведенная в Примере получения 28 и Примере 482, заменяя 5-йод-1М-метилимидазол на 4-йод-1-третилимидазол.

ПРИМЕР 484

Получение соединений (786) и (787).



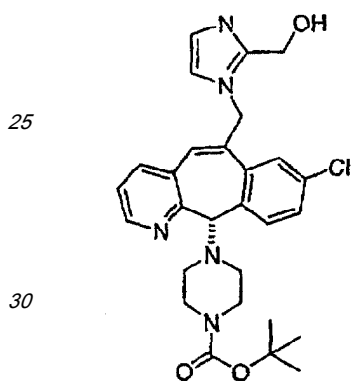
15 Соединения (786) и (787) получают с помощью в основном такой же методики, как приведенная в Примере получения 7, заменяя кетоны (9) и (10) на кетоны (15) и (16), полученные в Примере получения 2, стадия D.

Соединение (786) $MH^+ = 497$; $[\alpha]_D^{20} = +15,3^\circ$;

соединение (787) $MH^+ = 497$; $[\alpha]_D^{20} = -13,4^\circ$;

20 ПРИМЕР 485

Получение соединения (788).

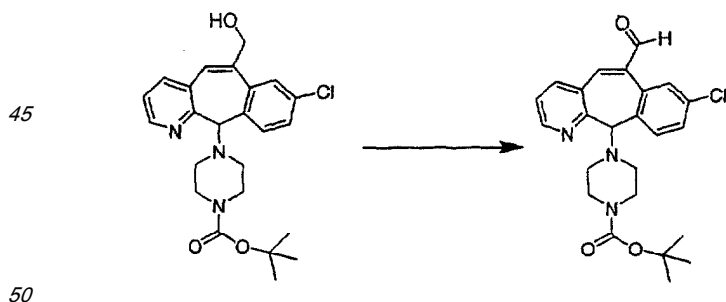


35 С помощью в основном такой же методики, как приведенная в Примере получения 33, стадии E-H, но заменяя соединение (281) на соединение (365) и 1-метилимидазол на 2-гидроксиметилимидазол, получают соединение (788).

(788): 1H ЯМР (Varian 400 МГц, $CDCl_3$, ppm): $\delta = 8,5$ (1H, dd), 7,34 (1H, s), 7,59 (1H, d), 7,4 (2H, m), 7,25 (2H, m), 7,04 (1H, s), 6,9 (1H, s), 6,6 (1H, s), 5,37 (2H, dd), 4,8 (2H, dd), 4,6 (1H, s), 3,2 (5H, br s), 2,0 (2H, br s), 1,9 (2H, br s), 1,4 (9H, s).

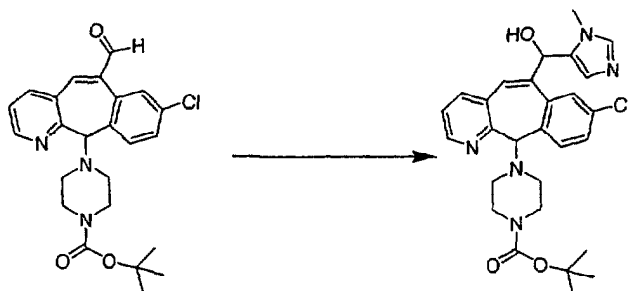
40 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 65

Стадия A Соединение (789).



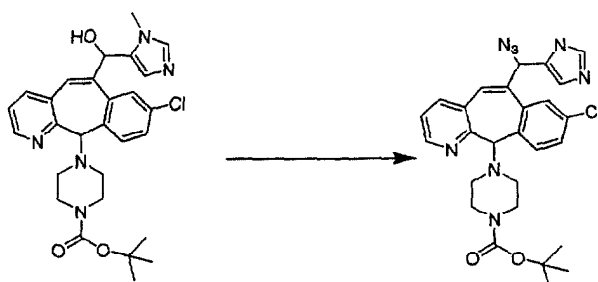
К раствору спирта (3,8 г, 8,6 ммоль) в CH_2Cl_2 (100 мл) в атмосфере азота прибавляют

MnO₂ (40 г). Полученный раствор 4 дня перемешивают при комнатной температуре. Затем смесь фильтруют через слой целита, используя этилацетат (500 мл) в качестве элюента. Фильтрат концентрируют и получают желтую жидкость (4,0 г, МН+ 440,1). Неочищенное вещество разделяют на чистые изомеры с помощью ВЭЖХ, используя хиральную колонку AD и элюируя смесью 20% IPA/80% гексан/0,2% DEA (изомер 1, 810 мг, изомер 2, 806 мг), Стадия В Соединение (790).



К раствору имидазолсодержащего реагента Гриньяра, полученного из 5-йод-1М-метилимидазола (312 мг, 1,5 ммоль, Пример получения 64, стадия В), прибавляют раствор альдегида (791) (380 мг, 0,86 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь 1 ч нагревают при 40°C. После повторного охлаждения до комнатной температуры для остановки реакции прибавляют насыщенный раствор NH₄Cl. Органический слой сушат и растворитель выпаривают. Затем остаток очищают на колонке с силикагелем (от 2% до 10% MeOH в CH₂Cl₂) и получают продукт в виде коричневого масла (207 мг, выход 46%, МН₄ = 522,1). После этого диастереоизомеры разделяют с помощью ВЭЖХ на хиральной колонке AD, элюируя смесью 20% IPA/80% гексаны/0,2% DEA.

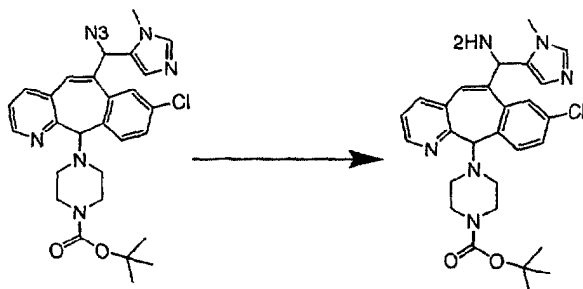
Стадия С Соединение (791).



К раствору (790) (200 мг, 0,38 ммоль) в 5 мл THF при комнатной температуре прибавляют DPPA (210 мг, 0,76 ммоль), а затем прибавляют DBU (120 мг, 0,76 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи, а затем разбавляют этилацетатом (30 мл), два раза промывают водой и один раз рассолом. Органический слой сушат и растворитель выпаривают. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ (10% MeOH в CH₂Cl₂ с включением 0,2% МН₃) и получают продукт (791) (102,8 мг, Мт-Г = 547,1). Также извлекают исходное вещество (790) (58 мг). Диастереоизомеры разделяют на хиральной колонке AD.

ПРИМЕР 486

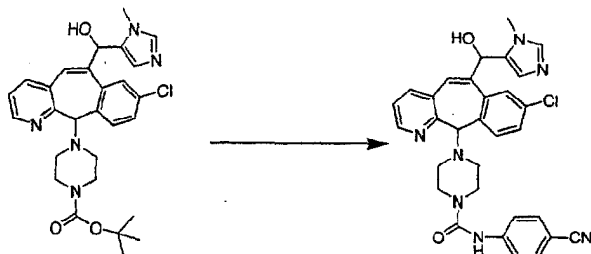
Получение соединения (792).



К влажному раствору (791) (48 мг, 0,09 ммоль) в THF (3 мл) при комнатной температуре прибавляют PPh_3 (32 мг, 0,12 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрируют и остаток очищают с помощью препаративной ТСХ (10% MeOH в CH_2Cl_2 с включением 0,2% NH_3) и получают белое твердое вещество (24,3 мг). Затем белое твердое вещество повторно растворяют в THF/ H_2O (5 мл/0,5 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Затем реакционную смесь подвергают распределению между этилацетатом и водой. Органический слой сушат и концентрируют. Остаток очищают с помощью препаративной ТСХ (5% MeOH в CH_2Cl_2 с включением 0,2% NH_3) и получают желтое твердое вещество (792) (8,3 мг, $\text{M}^+ = 521,1$).

ПРИМЕР 487

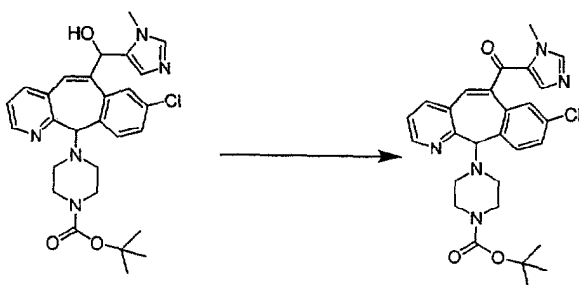
Получение соединения (793).



Соединение (790) превращают в соединение (793) с помощью в основном такой же методики, что и описанная в Примере 482. МС, $\text{M}^+ = 566,1$.

ПРИМЕР 488

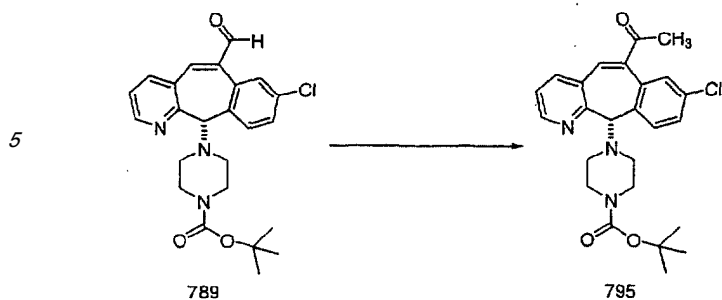
Получение соединения (794).



Соединение (790) превращают в соединение (794) с помощью в основном такой же методики, что и описанная в Примере получения 65, стадия А. МС, $\text{M}^+ = 520,1$.

ПРИМЕР 489

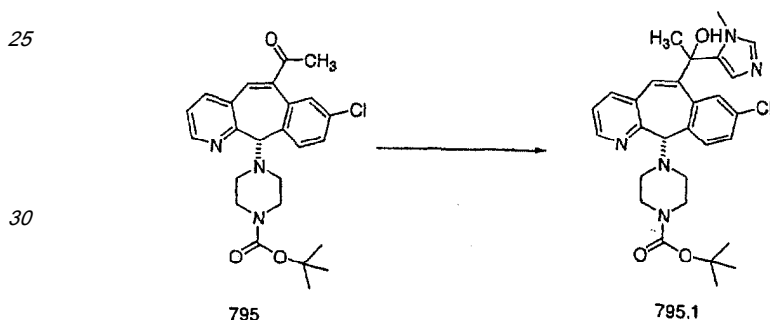
Стадия А Соединение (795).



Альдегид (789), полученный в Примере получения 65, стадия А (150 мг, 0,34 ммоль), растворяют в THF (6 мл). К этому раствору по каплям прибавляют MeMgBr (0,3 мл, 3,0 М раствор в Et₂O). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакцию останавливают насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагируют этилацетатом.

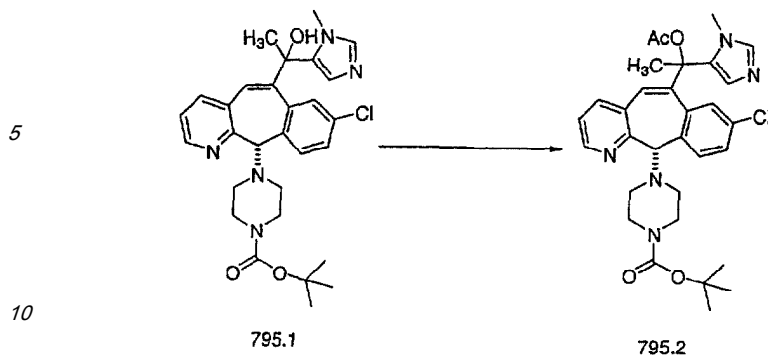
15 Органический слой промывают рассолом, сушат и концентрируют, получая желтое твердое вещество (150 мг). Затем неочищенный продукт растворяют в CH₂Cl₂ (5 мл). К этому раствору прибавляют периодиан Десса-Мартина (210 мг) и каплю воды. Через 1 ч прибавляют водный раствор Na₂S₂O₃ (4 мл, 10%). Смесь перемешивают 10 мин и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Органический слой промывают с помощью NaHCO₃, сушат и концентрируют. Неочищенное вещество очищают на пластинах для препаративной ТСХ (5% метанол в CH₂Cl₂) и получают метилкетон (795) в виде желтого твердого вещества (70 мг).

Стадия В Соединение (795.1).



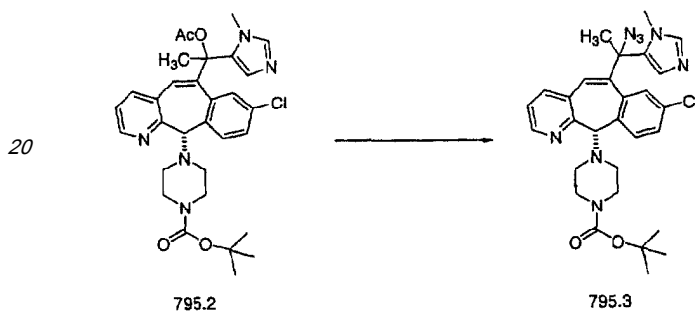
35 К раствору имидазолсодержащего реагента Гриньяра, полученного из 5-йод-1 N-метилимидазола (624 мг, 3 ммоль, см. Пример получения 64, стадия В, с использованием ClCH₂CH₂Cl вместо THF в качестве растворителя), прибавляют раствор метилэтилкетона (795) (272 мг, 0,06 ммоль) в ClCH₂CH₂Cl (6 мл). Смесь 1,5 ч нагревают при 60°C. После охлаждения до комнатной температуры для остановки реакции прибавляют насыщенный раствор NH₄Cl. Органический слой сушат и затем выпаривают досуха. Затем остаток очищают на колонке с силикагелем (от 2% до 10% Me-OH в CH₂Cl₂) и получают продукт (795.1) в виде коричневого твердого вещества (63 мг, селективность по диастереоизомерам 10:1, МН⁺ = 536,1). Главный диастереоизомер: (CDCl₃, 300 МГц) 8,47 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,24 (br s, 4H), 2,24 (m, 2H), 2,02-2,00 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

45 Стадия С Соединение (795.2).



Соединение (795.1) можно превратить в ацетат (795.2) путем его введения в реакцию с 1 эквивалентом уксусного ангидрида и 2 эквивалентами пиридина.

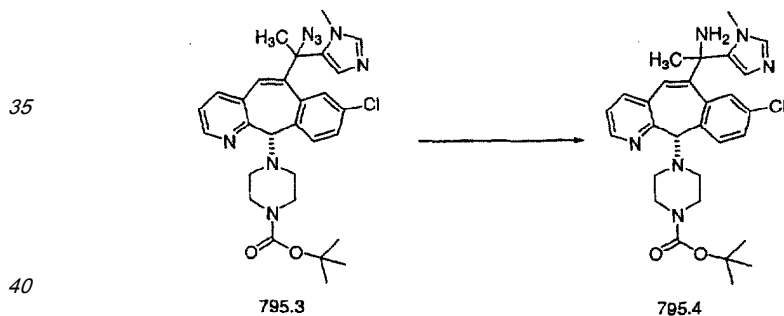
Стадия D Соединение (795.3).



Соединение (795.2) можно превратить в соединение (795.3) путем его введения в реакцию с 1,5 эквивалентами NaN_3 , 15-краун-5 и каталитическим количеством $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{PPh}_3$.

Альтернативно, (795.3) можно синтезировать путем обработки (795.1) с помощью NaN_3 , TFA, а затем $(\text{Boc})_2\text{O}$ и триэтиламина.

Стадия E Соединение (795.4).

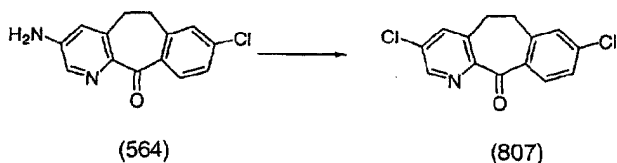


Соединение (795.4) можно получить по реакции (795.3) с $\text{P}(\text{CH}_3)_3/\text{H}_2\text{O}$.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 66

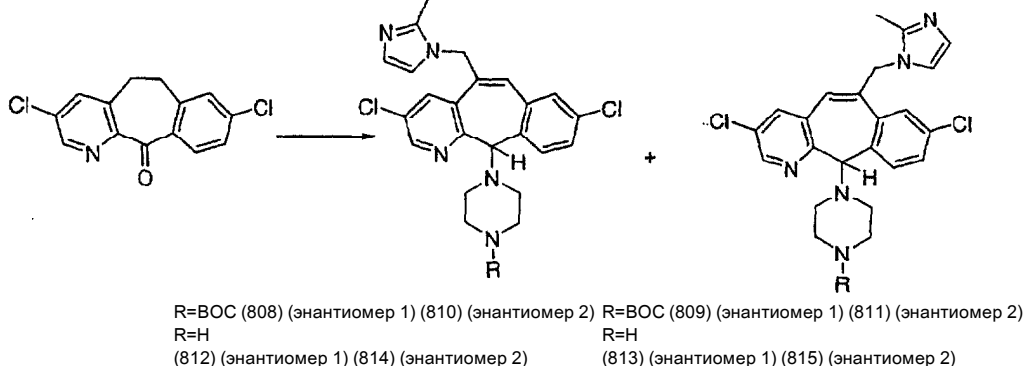
Соединения (796)-(803).

Стадия А Соединение (807).



15,4 г (115 ммоль) CuCl_2 и 17 мл (144 ммоль) трет-бутилнитрита прибавляют к 400 мл сухого CH_3CN . Реакционную смесь охлаждают до 0°C и прибавляют 25 г кетона (564). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают 2 дня. Смесь концентрируют в вакууме. Затем к остатку прибавляют 1 н. раствор HCl , пока реакция не станет нейтральной, а после этого прибавляют NH_4OH , пока реакция не станет щелочной. После экстракции этилацетатом органический слой сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме, получая соединение (807). Альтернативно, соответствующий спирт (564) можно ввести в реакцию, как это указано выше, а затем окислить с помощью MnO_2 в CH_2Cl_2 и получить соединение (807).

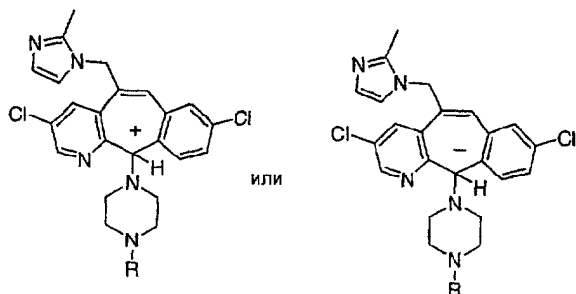
Стадия В Соединения (808)-(815).



Соединение (807), полученное выше на стадии В, вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23, а затем как в Примере 91, и получают М-ВОС-производные (808), (809), (810) и (811). Их затем по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (812) и (814), а также энантиомеры (813) и (815). С5-и С6-винилбромидные промежуточные продукты разделяют с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан:этилацетат таким же образом, как это описано в Примере получения 23, стадия В.

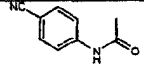
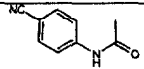
ПРИМЕР 493

Получение соединений (816) и (817).



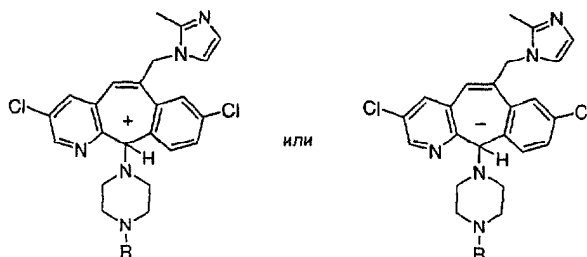
Соответствующий энантиомер (812) (энантиомер 1) или (814) (энантиомер 2), полученный выше в Примере получения 67, стадия В, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают 4-цианфенилизоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают

следующие соединения, представленные ниже в таблице:

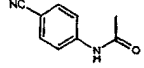
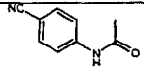
Исходное соединение №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
812		+	816	Т. пл. = 175 - 181 °C; $[\alpha]_D^{25} = +94,2^\circ$ (1 мг/1 мл MeOH).
814		-	817	Т. пл. = 182 - 186 °C; $[\alpha]_D^{25} = -120,3^\circ$ (1 мг/1 мл MeOH).

ПРИМЕР 494

Получение соединений (818) и (819).

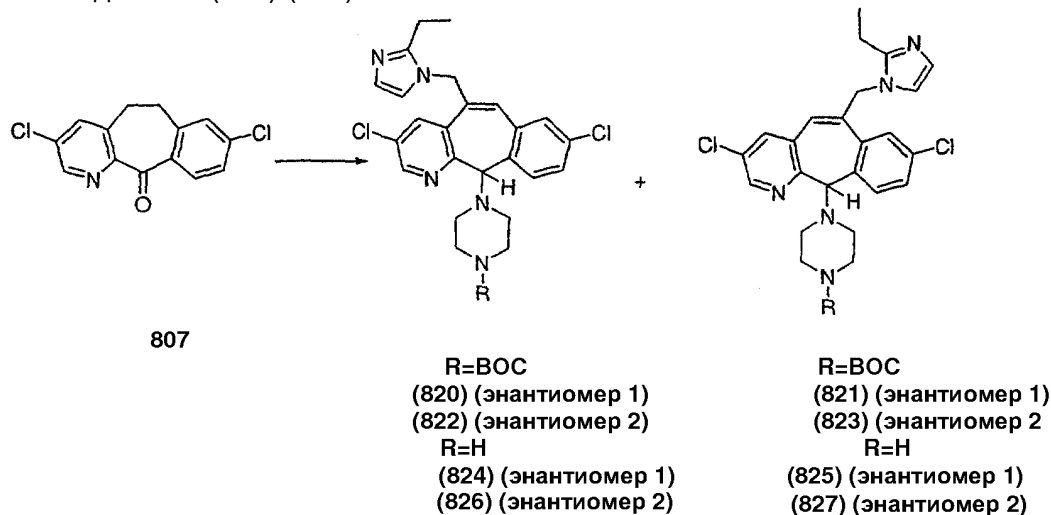


Соответствующий энантиомер (813) (энантиомер 1) или (815) (энантиомер 2), полученный выше в Примере получения 67, стадия В, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают 4-цианфенилизоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице:

Исходное соединение №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
813		+	818	Т. пл. = 176 - 181 °C; $[\alpha]_D^{25} = +46,3^\circ$ (0,79 мг/1 мл MeOH). $\text{MH}^+ = 584$
815		-	819	Т. пл. = 174 - 180 °C; $[\alpha]_D^{25} = -43,3^\circ$ (0,94 мг/1 мл MeOH). $\text{MH}^+ = 584$

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 68

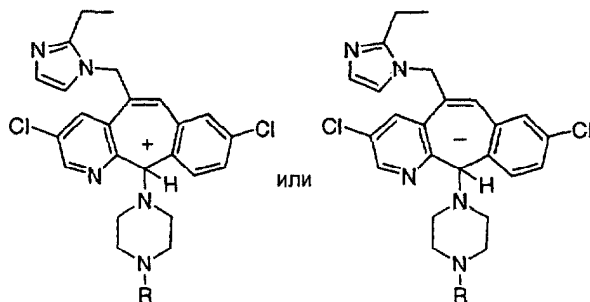
Соединения (820)-(827).



Соединение (807), полученное выше в Примере получения 67, стадия А, вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23, а затем, как в Примере 91, заменяя 2-метилимидазол на 2-этилимидазол, и получают N-BOC-производные (820), (821), (822) и (823). Их затем по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (824) и (826), а также энантиомеры (825) и (827). С5-и С6-винилбромидные промежуточные продукты разделяют с помощью хроматографии на силикагеле с использованием смеси гексан:этилацетат таким же образом, как это описано в Примере получения 23, стадия В.

ПРИМЕР 495

Получение соединений (828) и (829).

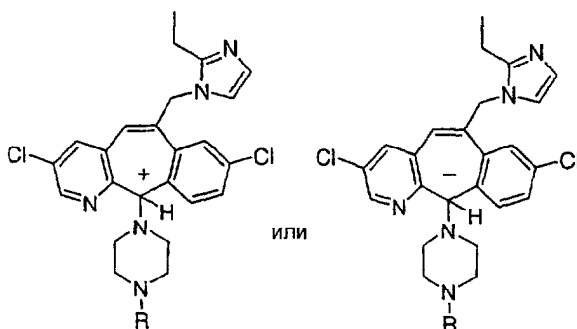


Соответствующий энантиомер (824) (энантиомер 1) или (826) (энантиомер 2), полученный выше в Примере получения 68, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают 4-цианфенилизоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице:

Исходное соединение №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
824		+	828	Т. пл. = 176 - 182 °C; $[\alpha]_D^{25} = +84,5^\circ$ (1,3 мг/1 мл MeOH). $\text{MH}^+ = 598$
826		-	829	Т. пл. = 175 - 182 °C; $[\alpha]_D^{25} = -88,8^\circ$ (1,14 мг/1 мл MeOH). $\text{MH}^+ = 598$

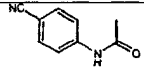
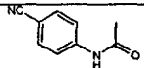
ПРИМЕР 496

Получение соединений (830) и (831).



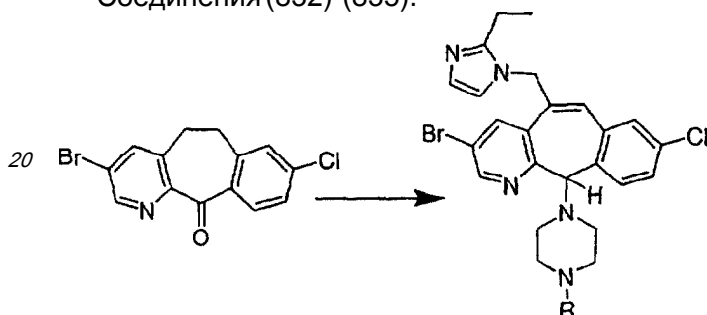
Соответствующий энантиомер (825) (энантиомер 1) или (827) (энантиомер 2), полученный выше в Примере получения 68, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают 4-цианфенилизоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице:

Исходное соединение №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
825		+	830	Т. пл. = 170 - 174 °C; $[\alpha]_D^{25} = +39,1^\circ$ (0,81 мг/1 мл Me-OH). $MH^+ = 598$
827		-	831	Т. пл. = 170 - 175 °C; $[\alpha]_D^{25} = -36,4^\circ$ (0,96 мг/1 мл Me-OH). $MH^+ = 598$

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 69

Соединения (832)-(835).



R=BOC

(832) (энантиомер A)

(833) (энантиомер B) R=H

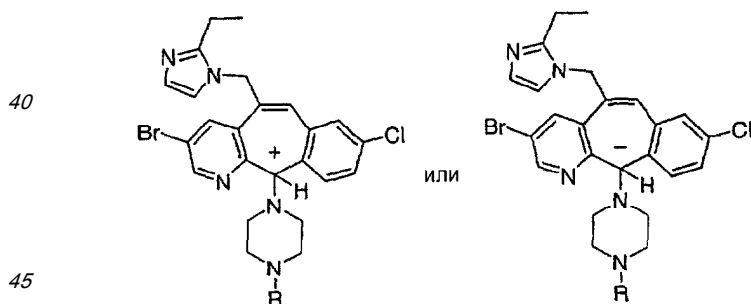
(834) (энантиомер A)

(835) (энантиомер B)

3-Бром-8-хлоразакетон (патент США US 5977128, Пример получения 11, стадия A (1999)) вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23, а затем как в Примере 91, заменяя 2-метилимидазол на 2-этилимидазол, и получают M-BOC-производные (832) и (833). Затем их по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (834) и (835).

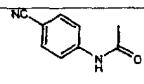
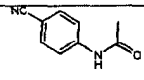
ПРИМЕР 497

Получение соединений (836) и (837).

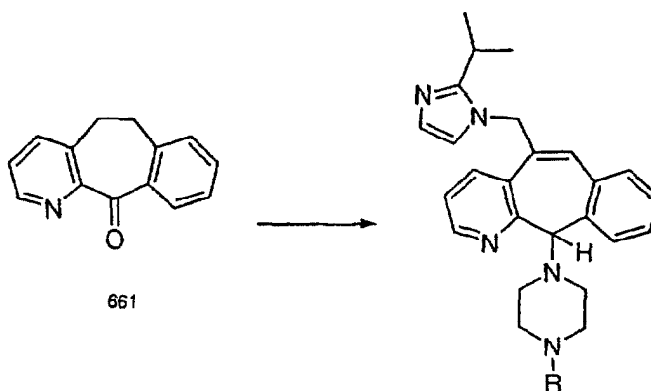


Соответствующий энантиомер (834) (энантиомер 1) или (835) (энантиомер 2), полученный выше в Примере получения 69, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают 4-цианфенилизоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице:

Исходное соединение №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
834		A	836	Т. пл. = 172 - 179 °С (с разложением); МН ⁺ = 643
835		B	837	Т. пл. = 171,9 - 178,3 °С; МН ⁺ = 643

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 70
Соединения (838)-(841).



R = BOC

(838)

(839)

R = H

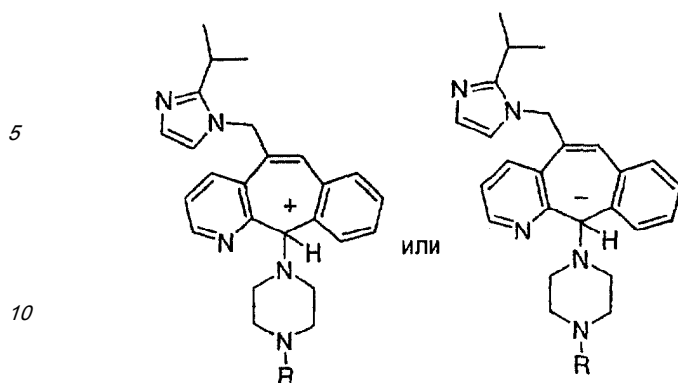
(840)

(841)

Соединение (661) вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23, а затем как в Примере 91, заменяя 2-метилимидазол на 2-изопропилимидазол, и получают М-ВОС-производные (838) и (839). Их затем по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (840) и (841).

ПРИМЕР 498

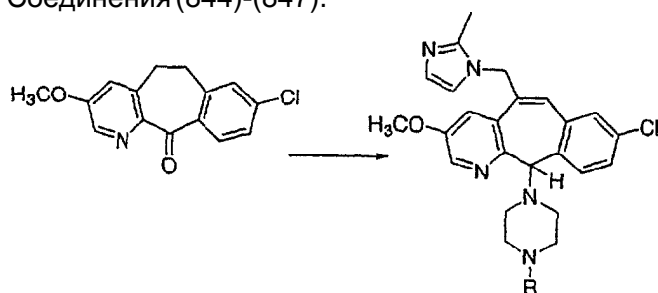
Получение соединений (842) и (843).



Соответствующий энантиомер (840) (энантиомер 1) или (841) (энантиомер 2), полученный выше в Примере получения 70, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают 4-цианфенилизоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице:

Исходное соединение №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
840		A	842	Т. пл. = 168 - 170 °C; $[\alpha]_D^{25} = +64,1^\circ$ (0,66 мг/1 мл Me-OH)
841		B	843	Т. пл. = 166 - 171 °C; $[\alpha]_D^{25} = -80,9^\circ$ (0,85 мг/1 мл Me-OH)

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 71
Соединения (844)-(847).



R=BOC

(844)

(845)

R=H

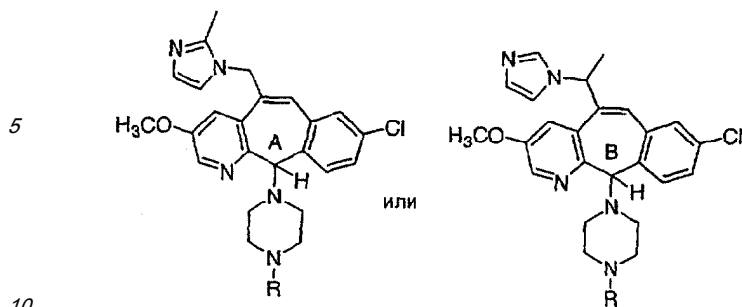
(846) (энантиомер A)

(847) (энантиомер B)

3-Метокси-8-хлоразакетон (патент США US 5977128 (1999), Пример 2, стадия D) вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 23 и Примере 91, и получают М-BOC-производные (844) и (845). Затем эти соединения по отдельности вводят в реакцию в основном таким же образом, как в Примере получения 19, стадия D, и получают энантиомеры (846) (A) и (847) (B).

ПРИМЕР 499

Получение соединений (848) и (849).

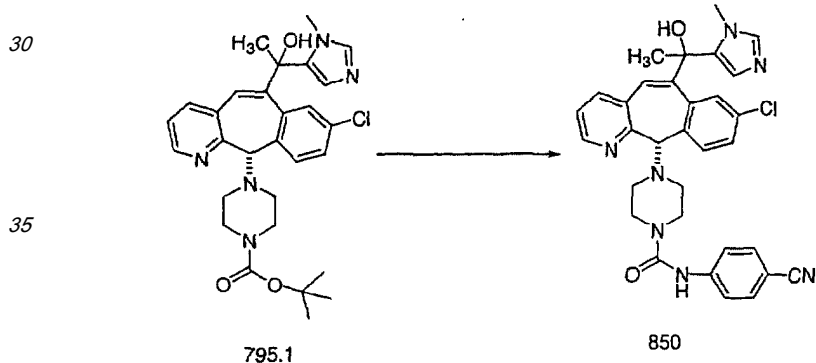


Соответствующий энантиомер (846) (энантиомер А) или (847) (энантиомер В), полученный выше в Примере получения 71, растворяют в CH_2Cl_2 , обрабатывают 4-цианфенилизоцианатом и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенный продукт очищают непосредственно с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на силикагеле или хроматографии на колонке с силикагелем и получают следующие соединения, представленные ниже в таблице:

Исходное соединение №	R	Энантиомер	Соединение №:	Физические характеристики
846		A	848	Т. пл. = 174,2 - 189,3 °C (с разложением); $\text{MH}^+ = 580$
847		B	849	Т. пл. = 174,4 - 189,8 °C; $\text{MH}^+ = 580$

ПРИМЕР 500

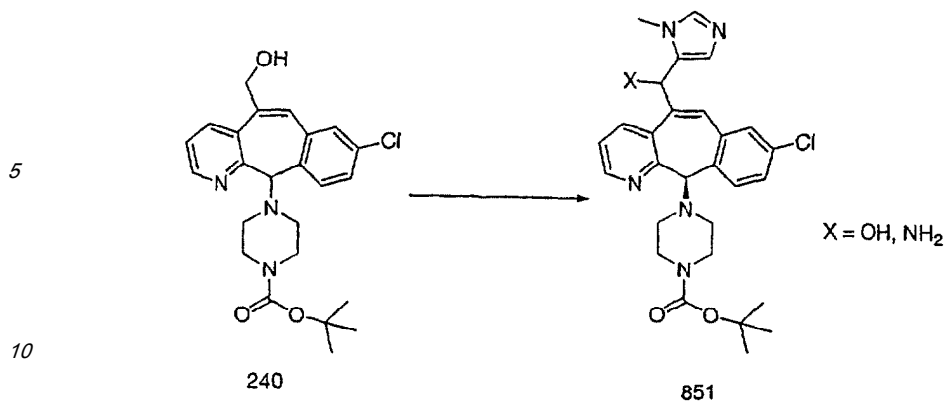
Получение соединения (850).



Соединение (850) можно получить с помощью в основном такой же методики, что и описанная в Примере 482.

ПРИМЕР 501

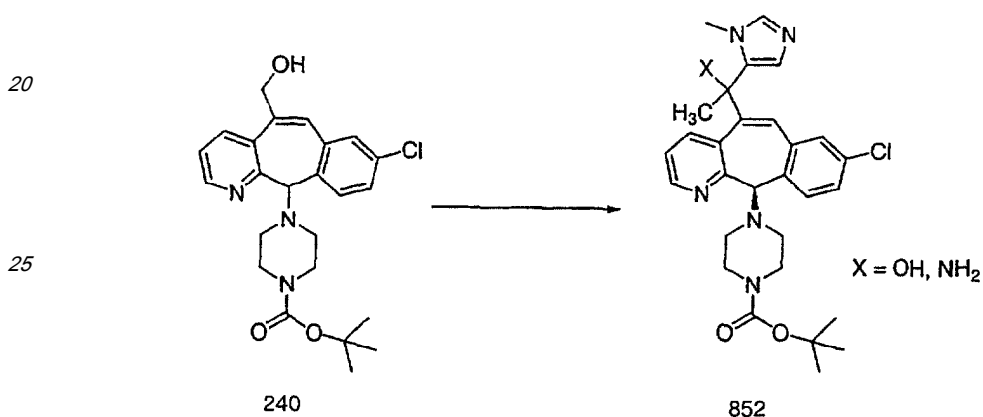
Получение соединения (851).



С использованием в качестве исходного соединения (240), полученного в Примере получения 23, стадия Н, соединение (851) можно получить с помощью в основном такой же методики, как приведенная в Примере получения 65, стадии А и В.

ПРИМЕР 502

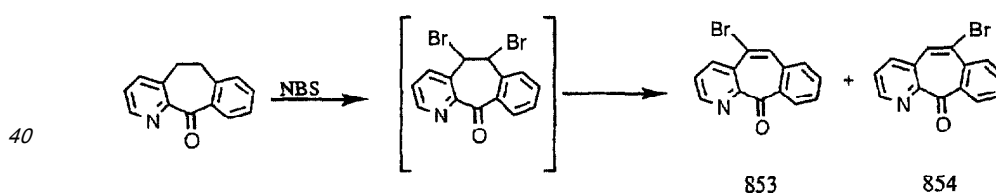
Получение соединения (852).



С использованием в качестве исходного соединения (240), полученного в Примере получения 23, стадия Н, соединение (852) можно получить с помощью в основном такой же методики, как приведенная в Примере получения 65, стадия А, и в Примере 489, стадии А-Е.

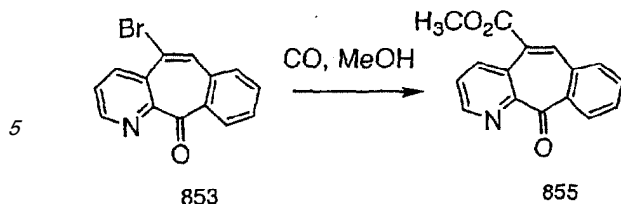
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 72

Стадия А Получение соединений (853) и (854).



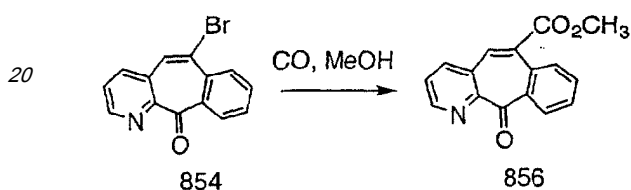
Исходное трициклическое кетосоединение (раскрытое в патенте США US №5151423) (56,5 г, 270 ммоль) вводят в CCl₄ в реакцию с NBS (105 г, 590 ммоль) и бензоилпероксидом (0,92 г). Реакционную смесь 5 ч нагревают при 80°C. Смесь охлаждают и образовавшийся осадок отфильтровывают и обрабатывают с помощью DBU (25,59 мл) в THF (300 мл). Полученный раствор 24 ч перемешивают при комнатной температуре, затем выпаривают, а после этого экстрагируют с помощью CH₂Cl₃ - H₂O. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая смесь двух соединений, которые разделяют на флэш-колонке с силикагелем, элюируя смесью гексан - 50% EtOAc, и получают искомое соединение (853): δ_н (CDCl₃): 8,8 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,99 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,59-7,64 (m, 3H), 7,23 (dd, 1H) и (854): δ_н (CDCl₃): 8,19 (dd, 1H), 7,99 (dd, 1H), 7,82 (dd, 1H), 7,25 -7,65 (m, 4H), 7,22 (s, 1H).

Стадия В Получение соединения (855).



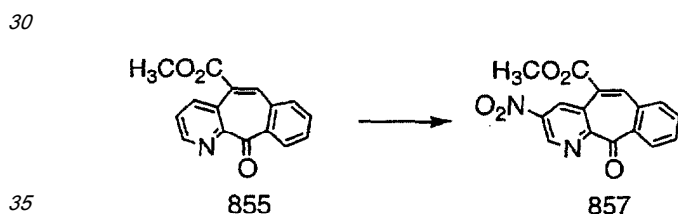
Соединение (853) (25 г), трифенилфосфин (13,75 г) и хлорид палладия (1,5 г) смешивают в MeOH (30 мл) и толуоле (200 мл). К этой смеси прибавляют DBU (18 мл) и смесь герметизируют в бомбе Парра. Смесь перемешивают и 5 ч обрабатывают с помощью CO при 80°C и давлении, равном 100 фунт-сила/дюйм². Реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc и промывают водой. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя смесью CH₂Cl₂-10% EtOAc, и получают искомое соединение (855): δ н (CDCl₃): 8,8 (dd, 1 H), 8,40 (dd, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 8,04 (dd, 1 H), 7,59-7,64 (m, 4H), 3,95 (s, 3H).

Стадия С Получение соединения (856).



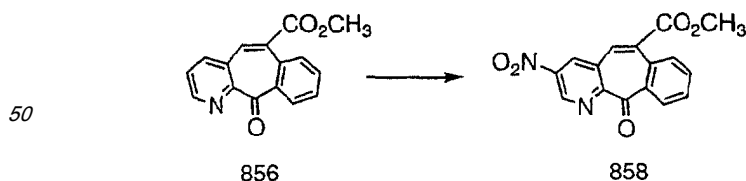
25 Введение соединения (854) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии В, дает искомое соединение (856). δ н (CDCl₃): 8,85 (dd, 1H), 7,5-8,0 (m, 2H), 7,8 (s, 1H), 7,25-7,31 (m, 4H).

Стадия D Получение соединения (857).



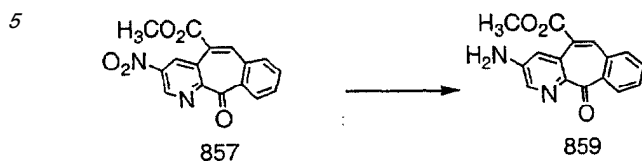
35 Соединение (855) (19,5 г, 73,5 ммоль) растворяют в CH₂Cl₂ (100 мл) и охлаждают до 0°C. Прибавляют тетрабутиламмонийнитрат (31,36 г, 103 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (18,52 г, 88 ммоль) и смесь 5 ч перемешивают при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрируют досуха, а затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - NaHCO₃. Объединенные органические слои сушат над MgSO₄ и концентрируют досуха, а остаток хроматографируют на силикагеле, используя CH₂Cl₂ - EtOAc (25%), и получают искомое соединение (857) (12,4 г), δ н (CDCl₃): 9,45 (dd, 1H), 9,05 (dd, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,0 (dd, 1H), 7,65 (m, 3H), 3,98 (s, 3H).

45 Стадия E Получение соединения (858).



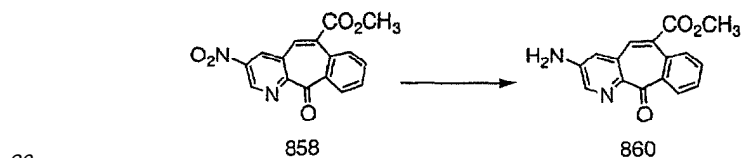
Введение соединения (856) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии D, дает искомое соединение (858). $MH^+ = 311$.

Стадия F Получение соединения (859).



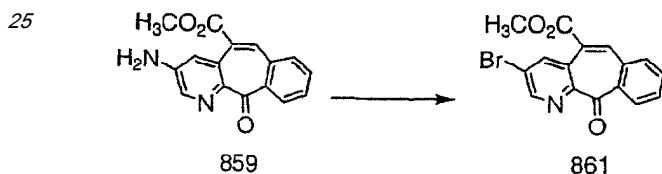
10 Соединение (857) (6 г) в течение ночи гидрируют в MeOH (100 мл) над никелем Ренея (4,2 г) при комнатной температуре, подавая водород из баллона. Катализатор отфильтровывают и фильтрат выпаривают досуха, получая искомое соединение (859) (4,66 г). $MH^+ = 281$.

15 Стадия G Получение соединения (860).



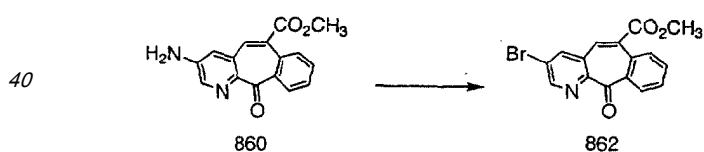
Введение соединения (858) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии F, дает искомое соединение (860). $MH^+ = 281$.

Стадия H Получение соединения (861).



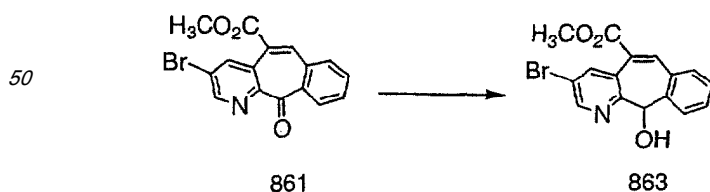
30 К суспензии соединения (859) (2,1 г) в 48% HBr при 0°C прибавляют нитрит натрия (1,55 г), а затем бром (2,11 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем по каплям прибавляют концентрированный раствор NH_4OH , пока реакция не станет щелочной (по лакмусовой бумаге). Реакционную смесь экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и растворитель выпаривают, получая искомое соединение (861) (1,75 г). $MH^+ = 345$.

Стадия I Получение соединения (862).



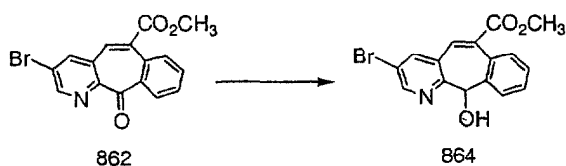
45 Введение соединения (861) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии H, дает искомое соединение (862). $MH^+ = 345$.

Стадия J Получение соединения (863)



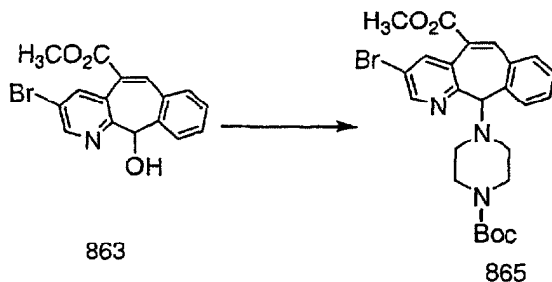
К раствору соединения (861) (1,6 г, 4,64 ммоль) в MeOH (30 мл) при перемешивании в атмосфере азота при 0°C прибавляют NaBH₄ (0,3 г, 7,9 ммоль). Полученный раствор 24 ч перемешивают при комнатной температуре, затем выпаривают, а после этого экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - H₂O. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая искомое соединение (863) (1,58 г). МН₂ = 347.

Стадия К Получение соединения (864).



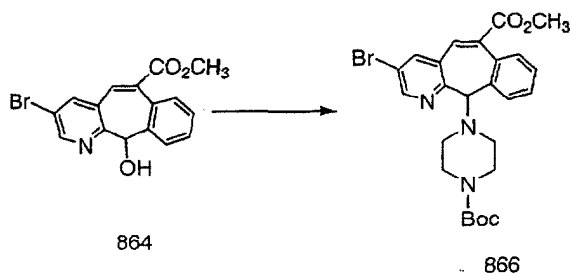
Введение соединения (862) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии J, дает искомое соединение (864). МН⁺ = 347.

Стадия L Получение соединения (865).



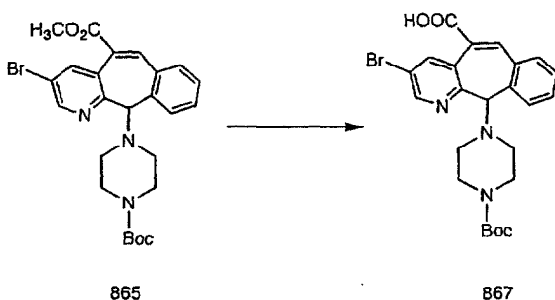
Соединение (863) (1,57 г) 4 ч перемешивают при комнатной температуре в тионилхлориде (10 мл), а затем выпаривают досуха. Полученное неочищенное масло растворяют в ацетонитриле (50 мл) и в течение ночи кипятят с обратным холодильником с N-Вос-пиперазином (1,41 г) и триэтиламиноом (3,91 г). Смесь выпаривают досуха, а затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - NaHCO₃. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая коричневую смолу, которую очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью гексан - 20% EtOAc, и получают искомое соединение (865) (0,69 г). МН⁺ = 515.

Стадия М Получение соединения (866).



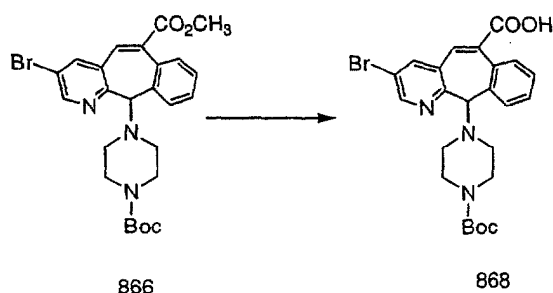
Введение соединения (864) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии L, дает искомое соединение (866). МН⁺ = 515.

Стадия N Получение соединения (867).



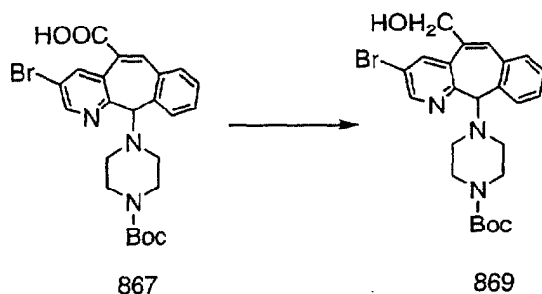
Соединение (865) (0,65 г, 1,26 ммоль) 2 ч кипятят с обратным холодильником с LiOH (0,45 г, 18,79 ммоль) в MeOH (15 мл) и воде (1 мл). Прибавляют 10% водный раствор лимонной кислоты, пока значение pH не станет равным 3,5, а затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - рассол. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая белое твердое вещество (867) (0,60 г). МН⁺ = 501.

Стадия О Получение соединения (868).



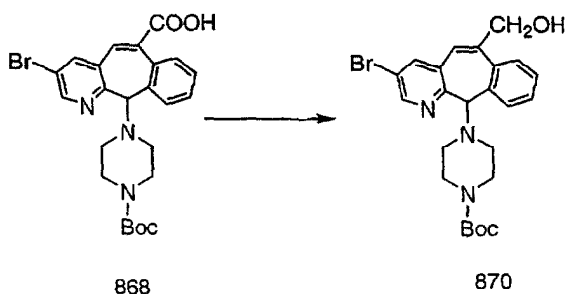
Введение соединения (866) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии N, дает искомое соединение (868). МН⁺ = 501.

Стадия Р Получение соединения (869).



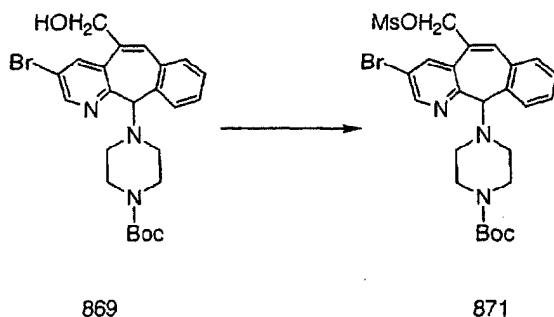
Соединение (867) (0,60 г, 1,21 ммоль) при 40°C в течение ночи перемешивают с карбонилдиимидазолом (0,59 г, 3,63 ммоль) в THF (15 мл). Реакционную смесь охлаждают в бане со льдом, затем прибавляют NaBH₄ (0,28 г, 7,31 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривают досуха, а затем экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ - вода. Органический слой сушат над MgSO₄, фильтруют и выпаривают досуха, получая коричневую смолу, которую очищают с помощью хроматографии на колонке с силикагелем, элюируя смесью гексан - 50% EtOAc, и получают искомое соединение (869) (0,493 г). МН⁺ = 487.

Стадия Q Получение соединения (870).



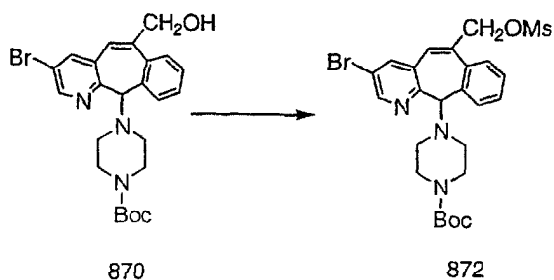
10 Введение соединения (868) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии Р, дает искомое соединение (870). $MH^+ = 487$.

Стадия R Получение соединения (871).



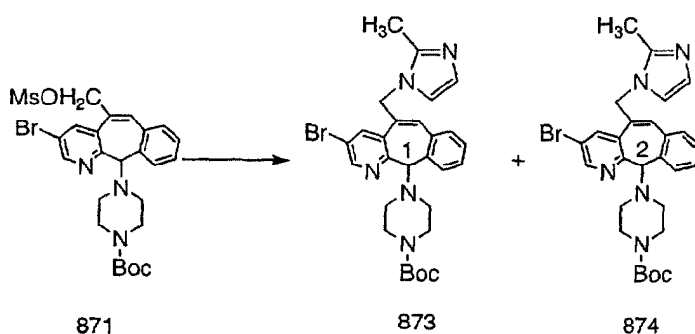
25 Соединение (869) (0,38 г, 0,78 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи перемешивают с метансульфонилхлоридом (0,33 г, 1,296 ммоль) и триэтиламином (0,68 г, 6,72 ммоль) в THF (10 мл). Смесь выпаривают досуха, а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - вода. Органический слой сушат над $MgSO_4$, фильтруют и выпаривают досуха, получая искомое соединение (871) (0,369 г). $MH^+ = 565$.

30 Стадия S Получение соединения (872).



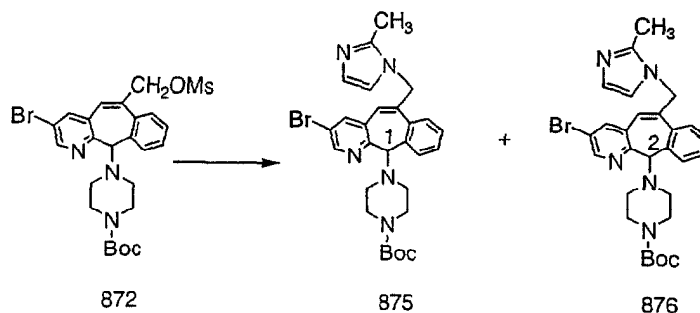
40 Введение соединения (870) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии R, дает искомое соединение (872). $MH^+ = 565$.

Стадия Т Получение соединений (873) и (874).



Соединение (871) (0,369 г, 0,653 ммоль) при комнатной температуре в течение ночи перемешивают с 2-метилимидазолом (0,188 г, 2,28 ммоль) в DMF (5 мл). Смесь выпаривают досуха, а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - вода. Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют, выпаривают досуха, а затем очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем, элюируя смесью CH_2Cl_2 - 5% (MeOH - 10% NH_4OH), и получают продукт в виде смеси изомеров (1,126 г). $\text{MH}^+ = 551$. Разделение смеси продуктов с помощью ВЭЖХ с использованием препаративной колонки AD и с элюированием смесью 20% IPA/80% гексан/0,2% DEA (в изократическом режиме 60 мл/мин) дает чистый изомер 1 (873) (0,06 г, $\text{MH}^+ = 551$) и изомер 2 (874) (0,0061 г, $\text{MH}^+ = 551$).

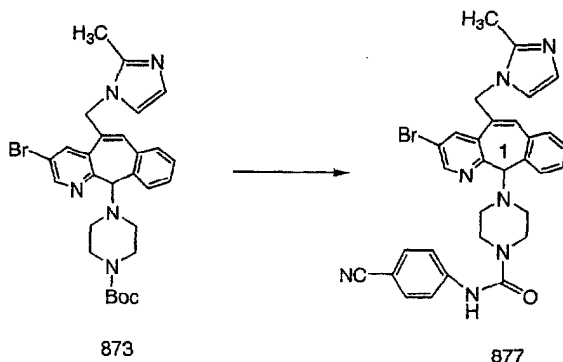
Стадия U Получение соединений (875) и (876).



Введение соединения (872) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше на стадии Т, дает искомые соединения (875), $\text{MH}^+ = 551$, и (876), $\text{MH}^+ = 551$.

ПРИМЕР 503

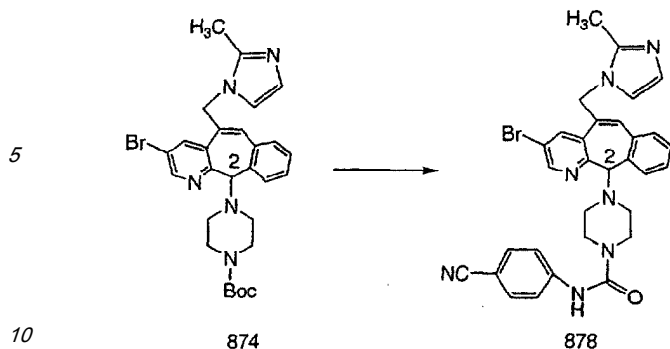
Соединение (877).



Соединение (873) (0,043 г, 0,078 ммоль) 4 ч перемешивают при комнатной температуре с TFA (5 мл) в CH_2Cl_2 (5 мл). Затем смесь выпаривают досуха. К остатку прибавляют п-цианофенилизоцианат (0,0123 г, 0,086 ммоль) и триэтиламин (0,5 мл) в CH_2Cl_2 (5 мл) и смесь 2 ч перемешивают при комнатной температуре. Смесь выпаривают досуха, а затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 - рассол. Органический слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и выпаривают досуха, получая коричневую смолу, которую очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии на пластине с силикагелем, элюируя смесью CH_2Cl_2 - 5% (MeOH - 10% NH_4OH), и получают искомое соединение (877) (0,0394 г). $\text{MH}^+ = 595$, δ_{H} (CDCl_3): 8,6 (1H), 8,05 (1H), 7,22-7,5 (8H), 6,99 (1H), 6,95 (1H), 6,93 (1H), 4,99-5,25 (2H), 4,6 (1H), 3,1-3,25 (4H), 2,25 (3H), 1,8-2,05 (4H).

ПРИМЕР 504

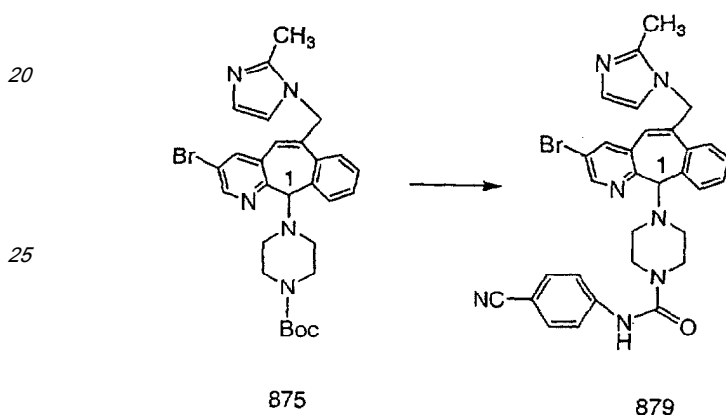
Соединение(878).



Введение соединения (874) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше в Примере 503, дает искомое соединение (878), $MH^+ = 595$, δ_H ($CDCl_3$): 8,6 (1H), 8,05 (1H), 7,22-7,5 (8H), 6,99 (1H), 6,95 (1H), 6,93 (1H), 4,99-5,25 (2H), 4,6 (1H), 3,1-3,25 (4H), 2,25 (3H), 1,8-2,05 (4H).

ПРИМЕР 505

Соединение (879).



Введение соединения (875) в реакцию в основном таким же способом, как это описано выше в Примере 503, дает искомое соединение (879), $MH^+ = 595$, δ_H ($CDCl_3$): 8,55 (1H), 7,78 (1H), 7,65 (1H), 7,4-7,51 (6H), 6,98 (1H), 6,9 (1H), 6,85 (1H), 5,05-5,3 (2H), 4,6 (1H), 3,1-3,25 (4H), 2,5 (3H), 1,8-2,00 (4H).

АНАЛИЗЫ

Активность ФПТ определяют путем измерения переноса [3H]-фарнезила от [3H]-фарнезилпирофосфата на биотинилированный пептид, полученный из С-конца H-Ras (биотин-CVLS). Реакционная смесь содержит: 50 мМ ТРИС

[трис(гидрокси метиламино)метан] с pH = 7,7, 5 мМ $MgCl_2$, 5 мкМ Zn^{++} , 5 мМ DTT (ди-тиотреитол), 0,1% Triton-X, 0,05 мкМ пептида, 0,03 нМ очищенной фарнезилпроте-

интрансферазы человека, 0,180 мкМ [3H]-фарнезилпирофосфата с добавлением трициклического соединения указанной концентрации или растворителя, выступающего в качестве контроля, до суммарного объема, равного 100 мкл. Реакционную смесь инкубируют в инкубаторе с устройством для встряхивания Vortemp при 37°C, 45 оборотах

в минуту в течение 60 мин и реакцию останавливают с помощью 150 мкл ЭДТК (этилендиаминтетрауксусная кислота), содержащей 0,5% БСА (бычий сывороточный альбумин) и 1,3 мг/мл микрошариков Streptavidin SPA. Радиоактивность измеряют с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика Wallach 1450 Microbeta. Инкубирование в процентах рассчитывают по сравнению с растворителем, выступающим в качестве контроля.

COS Cell IC_{50} (анализ, основанный на использовании клеток) проводят с помощью методик анализа, описанных в WO 95/10516, опубликованной 20 апреля 1995 г. GGPT IC_{50} (ингибирование геранилгеранилпротеинтрансферазы, ферментный анализ in vitro),

биохимический анализ Cell Mat и определение противоопухолевой активности (исследования противоопухолевой активности *in vivd*) можно было провести с помощью методик анализа, описанных в WO 95/10516. Раскрытие WO 95/10516 включено в настоящее изобретение путем ссылки.

Различные опухолевые клетки (от 5×10^5 до 8×10^6) инокулируют подкожно в бок 5-6-недельных бестимусных самок мышей с мутацией по гену *nude*. Используются три модели опухолевых клеток: фибробласты мышей, трансформированные с помощью H-Ras; клетки немелкоклеточного рака легких человека HTB-177 и клетки меланомы LOX человека. Животным вводят только растворитель бета-циклодекстран или соединения в растворителе два раза в день (BID) или один раз в день (QD) в течение 7 дней в неделю в течение 1 (x1), 2 (x2) или 3 (x3) недель. Выраженное в процентах ингибирование роста опухоли по сравнению с растворителем, выступающим в качестве контроля, определяют путем измерения опухоли. Результаты представлены в приведенной ниже таблице.

Соединение №	Опухоль	Доза (МПК (мг/кг))	Путь введения и режим	Среднее ингибирование опухоли, %
(372)	фибробласты H-Ras	40	po, BID, x2	92
"	фибробласты H-Ras	10	po, BID, x2	70
"	фибробласты H-Ras	80	po, QD, x2	91
"	фибробласты H-Ras	20	po, QD, x2	55
"	фибробласты H-Ras	60	po, BID, x2	98
"	фибробласты H-Ras	20	po, BID, x2	59
"	фибробласты H-Ras	6,6	po, BID, x2	19
"	HTB-177	60	po, BID, x3	87
"	HTB-177	20	po, BID, x3	43
"	HTB-177	120	po, QD, x3	54
"	HTB-177	40	po, QD, x3	11
"	HTB-177	80	po, BID, x3	96
"	HTB-177	40	po, BID, x3	79
"	HTB-177	20	po, BID, x3	47
"	LOX	15	po, BID, x1	20,9
"	LOX	30	po, BID, x1	54,8
"	LOX	60	po, BID, x1	90,3

(Например, режим po, BID, x3 означает: перорально, два раза в день в течение 7 дней (14 раз в неделю) в течение 3 недель).

Анализ на мягком агаре:

Для линий опухолеродных клеток характерен свободный рост. Опухолевые клетки человека можно суспендировать в среде для выращивания, содержащей 0,3% агарозы и ингибитор фарнезилпротеинтрансферазы в заданной концентрации. Раствор можно нанести на среду для выращивания, отвержденную с помощью 0,6% агарозы и содержащую ингибитор фарнезилпротеинтрансферазы в такой же концентрации, как и верхний слой. После отверждения верхнего слоя чашки можно инкубировать в течение 10-16 дней при 37°C и содержании CO₂, равном 5%, чтобы обеспечить рост колоний. После инкубирования колонии можно окрасить путем нанесения агара с раствором МТТ (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолийбромид, тиазолил синий) (1 мг/мл в забуференном фосфатом физиологическом растворе). Можно подсчитать количество колоний и определить значения IC₅₀:

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают значениями IC₅₀ для ФПТ в диапазоне от 0,001 до 100 нМ и значениями IC₅₀ в мягком агаре в диапазоне от 0,01 до 50 нМ.

Предпочтительные соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают значениями IC₅₀ для ФПТ в диапазоне от менее 0,06 до 0,44 нМ и значениями IC₅₀ в мягком агаре в диапазоне от менее 0,05 до 25 нМ.

Наиболее предпочтительные соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают значениями IC₅₀ для ФПТ в диапазоне от менее 0,05 до 3,0 нМ и значениями IC₅₀ в мягком агаре в диапазоне от 0,5 до 5 нМ.

При изготовлении фармацевтических композиций, описанных в настоящем изобретении,

инертные, фармацевтически приемлемые носители могут быть твердыми или жидкими. К твердым формам препаратов относятся порошки, таблетки, диспергирующиеся гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Порошки и таблетки могут содержать от примерно 5 до примерно 95% активного компонента. Подходящие твердые носители известны в данной области техники и включают, например, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар и лактозу. Таблетки, порошки, облатки и капсулы можно использовать в качестве твердых дозировочных форм, пригодных для перорального введения. Примеры фармацевтически приемлемых носителей и способов изготовления различных композиций приведены в работе A. Gennato (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990),

Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

Жидкие формы композиций включают растворы, суспензии и эмульсии. В качестве примера можно указать водные или водно-пропиленгликолевые растворы для парентеральных инъекций или прибавление подсластителей и замутнителей в пероральные растворы, суспензии и эмульсии. К жидким формам композиций также могут относиться растворы для внутриназального введения.

Аэрозольные композиции, пригодные для ингаляции, могут включать растворы и твердые вещества в порошкообразной форме, которые могут сочетаться с фармацевтически приемлемым носителем, таким как сжатый инертный газ, например азот.

В объем настоящего изобретения также включены твердые формы композиций, которые предназначены для превращения в жидкие формы композиций, предназначенных для перорального или парентерального введения, которое выполняется незадолго до использования. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, также можно вводить чрескожно. Чрескожные композиции могут представлять собой кремы, лосьоны, аэрозоли и/или эмульсии, и они могут быть включены в чрескожный пластырь матричного или резервуарного типа, что обычно используется в данной области техники для такой цели.

Предпочтительно, чтобы фармацевтическая композиция содержалась в разовой дозировочной форме. В такой форме композиция разделяется на разовые дозы подходящей величины, содержащие соответствующие количества активных компонентов, т.е. количества, достаточные для достижения необходимой цели.

Количество соединений согласно настоящему изобретению в разовой дозе лекарственного препарата обычно может меняться или регулироваться в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 1000 мг, предпочтительно - от примерно 0,01 до примерно 750 мг, более предпочтительно - от примерно 0,01 до примерно 500 мг, а наиболее предпочтительно - от примерно 0,01 до примерно 250 мг в соответствии с конкретным случаем применения.

Количество и частота введения соединений согласно настоящему изобретению и/или их фармацевтически приемлемых солей будет регулироваться в соответствии с решением лечащего врача, учитывающего такие факторы как возраст, состояние и массу пациента, а также тяжесть симптомов, подвергающихся лечению. Типичный рекомендованный суточный дозировочный режим при пероральном введении может включать введение от примерно 0,04 до примерно 4000 мг/сутки, назначаемых в виде одной или разделенных доз, предпочтительно - в виде двух-четырех разделенных доз.

Химиотерапевтические средства и/или лучевую терапию можно назначать совместно с соединениями, соответствующими настоящему изобретению, в дозировке и режиме, указанном в информационном листке для утвержденных к применению средств, в "Physicians' Desk Reference" (PDR), а также в лечебных протоколах, хорошо известных в данной области техники. В приведенной ниже таблице 1.0 представлены диапазоны доз и дозировочные режимы для некоторых типичных химиотерапевтических препаратов, применяющихся в способах, соответствующих настоящему изобретению. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что назначение химиотерапевтических средств и/или лучевой терапии может меняться в зависимости от подвергающегося лечению заболевания и известных результатов применения химиотерапевтического средства и/или лучевой терапии для лечения этого заболевания. Также по решению

квалифицированного врача лечебные протоколы (т. е. дозировки и режим приема) могут меняться в соответствии с наблюдающимися результатами введения пациенту химиотерапевтических средств (т. е. противоопухолевого средства или облучения) и наблюдающейся реакции заболевания на введенные лечебные средства.

5 В предпочтительном примере комбинированной терапии при лечении рака поджелудочной железы соединение формулы (I) вводят перорально в диапазоне от 50 до 400 мг/сутки в виде двух разделенных доз совместно с противоопухолевым препаратом, гемцитабином, который вводят в дозировке от 750 до 1350 мг/м² ежедневно в течение трех из четырех недель курса лечения.

10 В предпочтительном примере комбинированной терапии при лечении рака легких соединение формулы (I) вводят перорально в диапазоне от 50 до 400 мг/сутки в виде двух разделенных доз совместно с противоопухолевым препаратом, паклитакселом, который вводят в дозировке от 65 до 175 мг/м² один раз каждые три недели.

15 В предпочтительном примере комбинированной терапии при лечении глиомы соединение формулы (I) вводят перорально в диапазоне от 50 до 400 мг/сутки в виде двух разделенных доз совместно с противоопухолевым препаратом, темозоломидом, который вводят в дозировке от 100 до 250 мг/м².

20 В другом примере комбинированной терапии соединение формулы (I) вводят перорально в диапазоне от 50 до 400 мг/сутки в виде двух разделенных доз совместно с противоопухолевым препаратом, цисплатином, который вводят внутривенно в диапазоне от 50 до 100 мг/м² один раз каждые четыре недели.

25 В другом примере комбинированной терапии соединение формулы (I) вводят перорально в диапазоне от 50 до 400 мг/сутки в виде двух разделенных доз совместно с противоопухолевым препаратом, карбоплатином, который вводят внутривенно в диапазоне от 300 до 360 мг/м² один раз каждые четыре недели.

30 В другом примере комбинированной терапии соединение формулы (I) вводят перорально в диапазоне от 50 до 400 мг/сутки в виде двух разделенных доз совместно с химиотерапевтическим препаратом, карбоплатином, который вводят внутривенно в диапазоне от 300 до 360 мг/м² один раз каждые четыре недели, и с химиотерапевтическим препаратом, паклитакселом, который вводят в дозировке от 65 до 175 мг/м² один раз каждые три недели.

35 В еще одном примере комбинированной терапии соединение формулы (I) вводят перорально в диапазоне от 50 до 400 мг/сутки в виде двух разделенных доз совместно с химиотерапевтическим препаратом, цисплатином, который вводят внутривенно в диапазоне от 50 до 100 мг/м² один раз каждые четыре недели, и с химиотерапевтическим препаратом, гемцитабином, который вводят в дозировке от 65 до 175 мг/м² один раз каждые три недели.

40 Терапию путем ингибирования трансдукции сигнала можно назначать в соответствии с дозировкой и режимом приема, указанными в информационном листке для утвержденных к применению средств, в "Physicians' Desk Reference" (PDR), а также в лечебных протоколах, хорошо известных в данной области техники. В приведенной ниже таблице 2.0 представлены диапазоны доз и дозировочные режимы для некоторых типичных ингибиторов трансдукции сигнала. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что введение ингибитора трансдукции сигнала может меняться в зависимости от 45 подвергающегося лечению заболевания и известных результатов применения ингибитора трансдукции сигнала для лечения этого заболевания. Также по решению квалифицированного врача лечебные протоколы (т.е. дозировки и режим приема) могут меняться в соответствии с наблюдающимися результатами введения пациенту ингибитора трансдукции сигнала и наблюдающейся реакции заболевания на назначенные лечебные 50 средства.

В другом примере комбинированной терапии соединение формулы (I) вводят перорально в диапазоне от 50 до 400 мг/сутки в виде двух разделенных доз совместно с ингибитором трансдукции сигнала, ингибитором рецептора киназы EGF, Iressa (ZD1839), который

вводят перорально в диапазоне от 150 до 700 мг/сутки.

Таблица 1.0

Типичные дозировки и дозирочные режимы для химиотерапевтических препаратов

Цисплатин:	50-100 мг/м ² каждые четыре недели (BB)*
Карбоплатин:	300 -360 мг/м ² каждые четыре недели (BB)
Таксотер:	60-100 мг/м ² каждые три недели (BB)
*BB -внутривенно	

Таблица 2.0

Типичные дозировки и дозирочные режимы для ингибиторов трансдукции сигнала

Iressa (ZD1839) ингибитор рецептора киназы EGF:	150 -700 мг/сутки (перорально)
OSI-774 - ингибитор рецептора киназы EGF:	100 -1000 мг/сутки (перорально)
Герцептин - антитело her-2/neu:	100 -250 мг/м ² /неделя (BB)
C225 - антитело рецептора EGF:	200 -500 мг/м ² /неделя (BB)
ABX-EGF -антитело рецептора EGF:	0,2 -2 мг/кг каждые две недели (BB)
Gleevec (STI-571) ингибитор киназы bcr/abl:	300 -1000 мг/сутки (перорально)

В способах, соответствующих настоящему изобретению, соединение-ингибитор ФПТ формулы (I) назначают совместно или последовательно с другим терапевтическим препаратом (т.е. с химиотерапевтическим препаратом, ингибитором трансдукции сигнала и/или облучением). Таким образом, не обязательно, чтобы, например, терапевтический препарат и соединение-ингибитор ФПТ формулы (I) назначался одновременно, непосредственно один перед другим или один после другого.

Кроме того, в общем случае соединение-ингибитор ФПТ формулы (I), химиотерапевтический препарат, ингибитор трансдукции сигнала и/или облучение не должны назначаться в одной фармацевтической композиции и вследствие различных физических и химических характеристик должны вводиться различными путями. Например, соединение-ингибитор ФПТ формулы (I) можно вводить перорально, чтобы создавать и поддерживать в крови требуемые концентрации, тогда как химиотерапевтический препарат можно вводить внутривенно. Определение режима введения и целесообразности назначения, если это возможно, то в одной фармацевтической композиции, проводит клинический врач. Начальное назначение можно сделать в соответствии с установленными протоколами, известными в данной области техники, а затем, на основании полученных эффектов, клинический врач может изменить дозировку, способ введения и время введения.

Выбор конкретного соединения-ингибитора ФПТ формулы (I), химиотерапевтического препарата, ингибитора трансдукции сигнала и/или облучения будет зависеть от диагноза, поставленного лечащим врачом, и его заключения о состоянии пациента и соответствующем протоколе лечения.

Соединение-ингибитор ФПТ формулы (I), химиотерапевтический препарат, ингибитор трансдукции сигнала и/или облучение могут назначаться совместно (т.е. одновременно, непосредственно один перед другим или один после другого, или в рамках одного протокола лечения) или последовательно в зависимости от природы пролиферативного заболевания, состояния пациента, выбора конкретного химиотерапевтического препарата, ингибитора трансдукции сигнала и/или облучения, назначаемых совместно (т.е. в рамках одного протокола лечения) с соединением-ингибитором ФПТ формулы (I).

Если соединение-ингибитор ФПТ формулы (I), химиотерапевтический препарат, ингибитор трансдукции сигнала и/или облучение не назначаются одновременно, то начальный порядок введения соединения-ингибитора ФПТ формулы (I), химиотерапевтического препарата, ингибитора трансдукции сигнала и/или облучения может не быть существенным. Таким образом, соединение-ингибитор ФПТ формулы (I) можно вводить первым, после него вводить химиотерапевтический препарат, ингибитор трансдукции сигнала и/или облучение; или химиотерапевтический препарат, ингибитор трансдукции сигнала и/или облучение могут быть введены первыми, а затем введено соединение-ингибитор ФПТ формулы (I). Это чередующееся назначение можно повторять при одном протоколе лечения. Определение порядка назначения и количество повторных

назначений каждого терапевтического препарата в протоколе лечения проводит квалифицированный врач после оценки подлежащего лечению заболевания и состояния пациента. Например, химиотерапевтический препарат, ингибитор трансдукции сигнала и/или облучение могут быть введены первыми, в особенности если он представляет собой

цитотоксичный препарат, а затем лечение будет продолжено путем введения соединения-ингибитора ФПТ формулы (I), а после этого, если это будет сочтено целесообразным, будет назначен химиотерапевтический препарат, ингибитор трансдукции сигнала и/или облучение и т.п., пока протокол лечения не будет завершен.

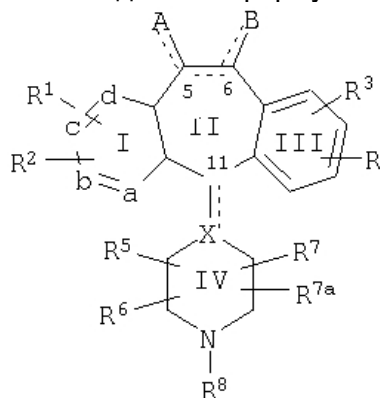
Таким образом, в соответствии с опытом и квалификацией лечащий врач при проведении лечения может в каждом протоколе изменить ведения компонента (терапевтического средства - т.е. ингибитора ФПТ формулы (I), химиотерапевтического препарата, ингибитора трансдукции сигнала и/или облучения), использующегося при лечении, в соответствии с индивидуальной потребностью пациента.

Лечащий врач при принятии решения о том, какое лечение является эффективным при назначенной дозе, будет рассматривать общее состояние пациента, а также более определенные признаки, такие как ослабление связанных с заболеванием симптомов, подавление роста опухоли, реальное уменьшение размера опухоли или подавление метастазов. Размер опухоли можно измерить с помощью стандартных способов, таких как радиологическое исследование, например сканирование с помощью компьютерной аксиальной томографии или магнитно-резонансной визуализации, и последовательные измерения можно использовать для установления того, заторможен ли или даже обращен рост опухоли. Для того чтобы помочь оценке эффективности лечения, можно использовать наличие ослабления связанных с заболеванием симптомов, таких как боль, и улучшения общего состояния.

Хотя настоящее изобретение описано вместе с конкретными вариантами осуществления, приведенными выше, для среднего специалиста в данной области техники будут ясны многие его альтернативы, модификации и изменения. Подразумевается, что все такие альтернативы, модификации и изменения включены в объем и сущность настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение формулы:



(1.0)

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват, где один из a, b, c и d означает N или N⁺O⁻, а остальные a, b, c и d означают атом углерода, причем каждый атом углерода обладает группой R¹ или R², присоединенной к указанному атому углерода; или

все a, b, c и d означают атом углерода, причем каждый атом углерода обладает группой R¹ или R², присоединенной к указанному атому углерода;

штриховая линия (----) означает необязательные связи;

X означает N или CH, когда необязательная связь отсутствует, и означает C, когда

необязательная связь имеется;

когда имеется необязательная связь между атомом углерода 5 и атомом углерода 6, то имеется только один заместитель А, связанный с атомом углерода 5, и имеется только один заместитель В, связанный с атомом углерода 6, и А или В отличны от Н;

5 если необязательная связь между атомом углерода 5 и атомом углерода 6 отсутствует, то имеются два заместителя А, связанные с атомом углерода 5, и два заместителя В, связанные с атомом углерода 6, причем, по меньшей мере, один из двух заместителей А или один из двух заместителей В означает Н, и причем, по меньшей мере один из двух заместителей А или один из двух заместителей В имеет значение, отличное от Н, причем

10 каждый заместитель А и В выбран независимо из группы, включающей:

(1) -Н;

(2) -R⁹;

(3) -R⁹-C(O)-R⁹;

(4) -R⁹-CO₂-R^{9a};

15 (7) -C(O)_NHR⁹;

(8) -C(O)_NH-CH₂-C(O)-NH₂;

(9) -C(O)_NHR²⁶;

(11) -(CH₂)_p(R⁹)₂, где R⁹ являются одинаковыми или разными;

(12) -(CH₂)_pC(O)R⁹;

20 (13) -(CH₂)_pC(O)R^{27a};

(14) -(CH₂)_pC(O)_n(R⁹)₂, где R⁹ являются одинаковыми или разными;

(15) -(CH₂)_pC(O)NH(R⁹);

(19) -(CH₂)_pNHC(O)R⁵⁰;

25 (20) -(CH₂)_pNHC(O)₂R⁵⁰;

(21) -(CH₂)_pN(C(O)R^{27a})₂, где R^{27a} являются одинаковыми или разными;

(22) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)R²⁷ или R⁵¹ и R²⁷ совместно с атомами, к которым они

присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо при условии, что, если R⁵¹ и R²⁷ образуют кольцо, то R⁵¹ не означает Н;

30 (23) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)_NR²⁷ или R⁵¹ и R²⁷ совместно с атомами, к которым они

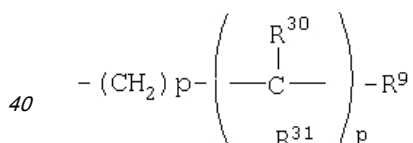
присоединены, образуют 5- или 6-членное гетероциклоалкильное кольцо при условии, что, если R⁵¹ и R²⁷ образуют кольцо, то R⁵¹ не означает Н;

(24) -(CH₂)_pNR⁵¹C(O)_N(R^{27a})₂, где R^{27a} являются одинаковыми или разными;

(25) -(CH₂)_pNHSO₂N(R⁵¹)₂, где R⁵¹ являются одинаковыми или разными;

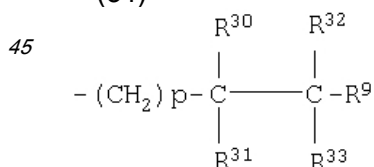
35 (26) -(CH₂)_pNHCO₂R⁵⁰;

(28) -(CH₂)₆CO₂R⁵¹; (29) -NHR⁹; (30)



где R³⁰ и R³¹ являются одинаковыми или разными; и

(31)



50 где R³⁰, R³¹, R³² и R³³ являются одинаковыми или разными;

p означает 0, 1, 2, 3 или 4;

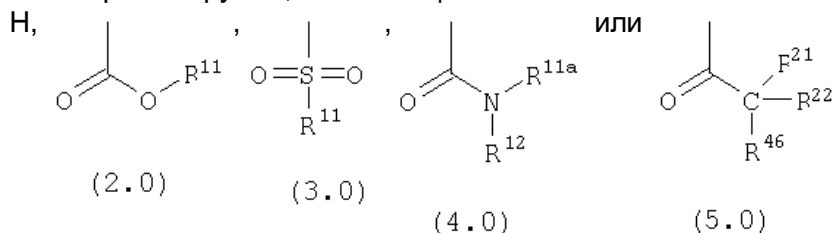
все R¹ и R² независимо выбраны из группы, включающей Н, галоген, -CF₃, -OR¹⁰, -COR¹⁰, -SR¹⁰, -S(O)_tR¹⁵, где t равно 0, 1 или

2, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-OC(O)R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, $-OCO_2R^{15}$, $-CN$,
 $NR^{10}COOR^{15}$, $-SR^{15}C(O)OR^{15}$, $-SR^{15}N(R^{13})_2$, при условии, что R^{15} в $-SR^{15}N(R^{13})_2$ не
 означает $-CH_2$, и где все R^{13} независимо выбраны из группы, включающей H
 или $-C(O)OR^{15}$, бензотриазол-1-илоксил, тетразол-5-илтиоил или замещенный тетразол-5-
 илтиоил, алкинил, алкенил и алкил, причем указанная алкильная или алкенильная группа
 необязательно содержит в качестве заместителей галоген, $-OR^{10}$ или $-CO_2R^{10}$;

R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы,
 включающей H и любой из заместителей R^1 и R^2 ;

R^5 , R^6 , R^7 и R^{7a} независимо означают H, $-CF_3$, $-COR^{10}$, алкил или арил, причем
 указанный алкил или арил необязательно содержит в качестве заместителей $-OR^{10}$, $-SR^{10}$,
 $-S(O)_tR^{15}$, $-NR^{10}COOR^{15}$, $-N(R^{10})_2$, $-NO_2$, $-C(O)R^{10}$, $-OCOR^{10}$, $-OCO_2R^{15}$, $-CO_2R^{10}$, $-OPO_3R^{10}$,
 или R^5 объединен с R^6 и означает $=O$ или $=S$;

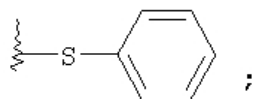
R^8 выбран из группы, включающей



R^9 выбран из группы, включающей (1) гетероарил; (2) замещенный гетероарил; (5)
 гетероциклоалкил; (6) замещенный гетероциклоалкил; (7) гетероциклоалкилалкил; (8)
 замещенный гетероциклоалкилалкил; (9) гетероарилалкил; (10) замещенный
 гетероарилалкил; (11) гетероарилалкенил; (12) замещенный гетероарилалкенил; (13)
 гетероарилалкинил; и (14) замещенный гетероарилалкинил;

где указанные замещенные группы R^9 содержат один или большее количество
 заместителей, выбранных из группы, включающей

(1) $-OH$; (2) $-CO_2R^{14}$; (3) $-CH_2OR^{14}$; (4) галоген; (5) алкил; (6) аминогруппу; (7)
 тритил; (8) гетероциклоалкил; (9) циклоалкил; (10) арилалкил; (11) гетероарил; (12)
 гетероарилалкил и (13)



где R^{14} независимо выбран из группы, включающей: H, алкил, арил, арилалкил,
 гетероарил и гетероарилалкил;

R^{9a} выбран из группы, включающей алкил и арилалкил;

R^{10} выбран из группы, включающей H, алкил, арил и арилалкил;

R^{11} выбран из группы, включающей (1) алкил; (2) замещенный алкил; (3) арил; (4)
 замещенный арил; (5) циклоалкил; (6) замещенный циклоалкил; (7) гетероарил; (8)
 замещенный гетероарил; (9) гетероциклоалкил; и (10) замещенный гетероциклоалкил;

где указанные замещенные группы R^{11} содержат 1,2 или 3 заместителя, выбранных из
 группы, включающей (1) $-OH$; (2) галоген и (3) алкил;

R^{11a} выбран из группы, включающей (1) H; (2) OH; (3) алкил; (4) замещенный алкил;
 (5) арил; (6) замещенный арил; (7) циклоалкил; (8) замещенный циклоалкил; (9)
 гетероарил; (10) замещенный гетероарил; (11) гетероциклоалкил; и (12) замещенный
 гетероциклоалкил;

где указанные замещенные группы R^{11a} содержат один или большее количество
 заместителей, выбранных из группы, включающей

(1) $-OH$; (2) $-CN$; (3) $-CF_3$; (4) галоген; (5) алкил; (6) циклоалкил; (7)
 гетероциклоалкил; (8) арилалкил; (9) гетероарилалкил; (10) алкенил и (11) гетероалкенил;

R^{12} выбран из группы, включающей H и алкил;

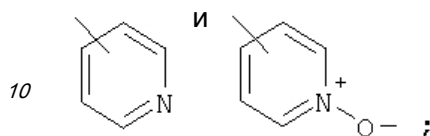
R^{15} выбран из группы, включающей алкил и арил;

R^{21} , R^{22} и R^{46} независимо выбраны из группы, включающей (1) -H; (2) алкил; (3) арил;

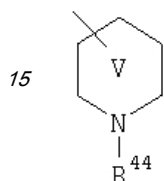
(4) замещенный арил, необязательно содержащий один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей алкил, галоген, CF_3 или OH; (5)

циклоалкил; (6) замещенный циклоалкил, необязательно содержащий один или большее количество заместителей, выбранных из группы, включающей алкил, галоген, CF_3 или OH;

(7) гетероарил формулы:



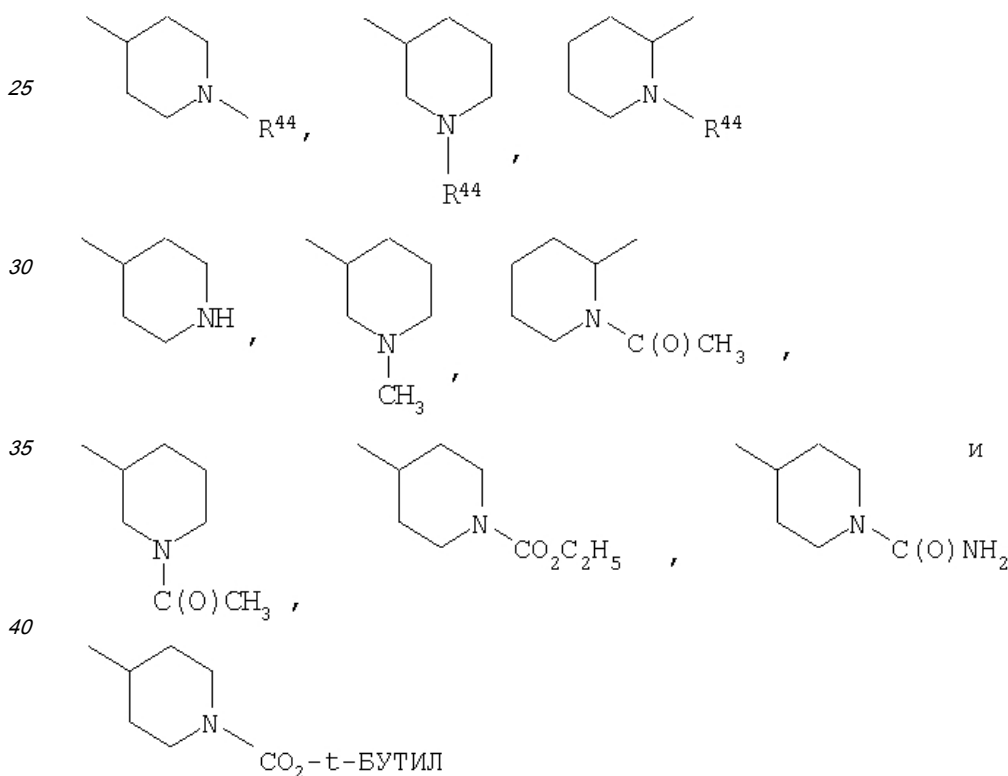
(8) гетероциклоалкил формулы:



где R^{44} выбран из группы, включающей (1) -H; (2) алкил; (3) алкилкарбонил; (4)

алкоксикарбонил; (5) галогеналкил и (6) $-C(O)_N H(R^{51})$;

где R^{21} , R^{22} или R^{46} означают гетероциклоалкил приведенной выше формулы, кольцо V означает



R^{26} выбран из группы, включающей

(1) -H; (2) алкил; (3) алкоксил; (4) $-CH_2-CN$; (5) R^9 ; (6) $-CH_2CO_2H$; (7) $-C(O)$ алкил и (8) $-CH_2CO_2$ алкил;

R^{27} выбран из группы, включающей

(1) -H; (2) -OH; (3) алкил и (4) алкоксил;

R^{27a} выбран из группы, включающей

(1) алкил и (2) алкоксил;

заместители от R^{30} до R^{33} независимо выбраны из группы, включающей

(1) -H; (2) -OH; (3) $=O$; (4) алкил; (5) арил и (6) арилалкил;

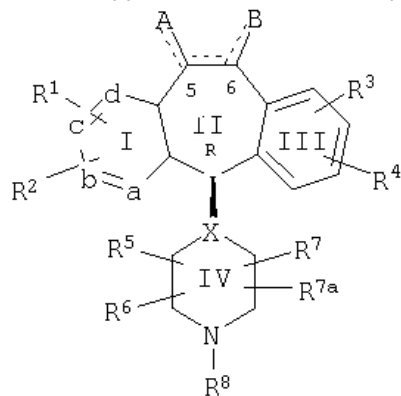
R^{50} выбран из группы, включающей
 (1) алкил; (2) гетероарил; (3) замещенный гетероарил и (4) аминогруппу;
 где указанные заместители в указанных замещенных группах R^{50} независимо выбраны
 из группы, включающей алкил, галоген и -ОН;

R^{50a} выбран из группы, включающей

(1) гетероарил; (2) замещенный гетероарил и (3) аминогруппу;

R^{51} выбран из группы, включающей -Н и алкил.

2. Соединение по п.1, обладающее структурой:

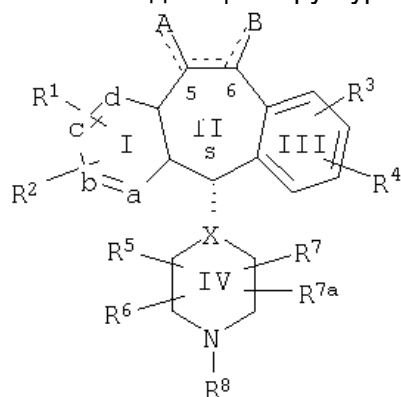


(1.0A)

где $X=CH$ или N ;

B означает H , если необязательная связь между атомами $C-5$ и $C-6$ имеется, и если
 необязательная связь между атомами $C-5$ и $C-6$ отсутствует, то все B означают H ;

или обладающее структурой:



(1.0B)

где $X=CH$ или N ;

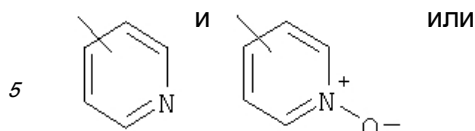
A означает H , если необязательная связь между атомами $C-5$ и $C-6$ имеется, и если
 необязательная связь между атомами $C-5$ и $C-6$ отсутствует, то все A означают H .

3. Соединение по п.1, в котором заместители от R^1 до R^4 независимо выбраны из
 группы, включающей H и галоген; заместители от R^5 до R^7 означают H ; a означает N , а
 остальные b , c и d означают атом углерода, или a , b , c и d означают атом углерода и R^8
 означает группу 2.0 или 4.0.

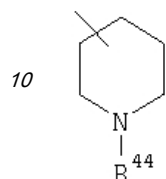
4. Соединение по п.2, обладающее формулой (1.0A), в котором a означает N , а
 остальные b , c и d означают атом углерода и заместители от R^1 до R^4 независимо выбраны
 из группы, включающей H , Br и Cl .

5. Соединение по п.1, в котором (1) R^{11} выбран из группы, включающей алкил,
 циклоалкил или замещенный циклоалкил, причем указанные замещенные группы содержат
 в качестве заместителей галоген, алкил или аминогруппу; (2) R^{11a} выбран из группы,
 включающей алкил, арил, замещенный арил, циклоалкил или замещенный циклоалкил,
 причем указанные замещенные группы содержат в качестве заместителей галоген, -CN

или $-\text{CF}_3$; (3) R^{12} , R^{21} и R^{22} означают H и (4) R^{46} выбран из группы, включающей арил, замещенный арил, гетероарил формулы:



или гетероциклоалкил формулы:



15 где указанные замещенные группы в качестве заместителей содержат алкил, алкилкарбонил или галогеналкил;

(5) R^{44} выбран из группы, включающей H и $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$;

(6) R^8 выбран из группы, включающей

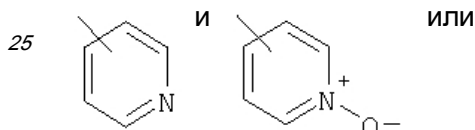
(a) группу 2.0, в которой R^{11} выбран из группы, включающей трет-бутил или циклогексил;

(b) группу 3.0, в которой R^{11} выбран из группы, включающей метил или трет-бутил;

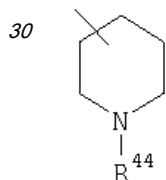
20 (c) группу 4.0, в которой R^{12} означает H, а R^{11a} выбран из группы, включающей трет-бутил, цианопенил, хлорпенил, фторпенил или циклогексил;

(d) группу 5.0, в которой R^{21} и R^{22} означают H, а R^{46} выбран из группы, включающей

(1) гетероарил формулы:



(2) гетероциклоалкил формулы:



35 и где R^{44} означает $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$.

6. Соединение по п. 5, в котором R^8 означает группу 4.0.

7. Соединение по п. 1, в котором один из A и B означает H, а второй означает R^9 .

8. Соединение по п. 1, в котором R^9 выбран из группы, включающей

40 (1) гетероциклоалкилалкил формулы $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероциклоалкил;

(2) замещенный гетероциклоалкилалкил формулы $-(\text{CH}_2)_n$ -замещенный

гетероциклоалкил;

(3) гетероарилалкил формулы $-(\text{CH}_2)_n$ -гетероарил;

(4) замещенный гетероарилалкил формулы $-(\text{CH}_2)_n$ -замещенный гетероарил,

45 где n равно 1, 2 или 3 и заместители для указанных замещенных групп R^9 независимо выбраны из группы, включающей

(1) $-\text{OH}$; (2) $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$; (3) $-\text{CH}_2\text{OR}^{14}$; (4) галоген; (5) алкил; (6) аминогруппу; (7)

третил; (8) гетероциклоалкил; (9) арилалкил; (10) гетероарил и (11) гетероарилалкил,

где R^{14} независимо выбран из группы, включающей H и алкил.

50 9. Соединение по п. 8, в котором R^9 означает (1) $-(\text{CH}_2)_n$ -имидазолил;

(2) $-(\text{CH}_2)_n$ -замещенный имидазолил; (3) $-(\text{CH}_2)_n$ -морфолинил; (4) $-(\text{CH}_2)_n$ -замещенный

морфолинил; (5) $-(\text{CH}_2)_n$ -пиперазинил или (6) $-(\text{CH}_2)_n$ -замещенный пиперазинил, где n равно 1, 2 или 3.

10. Соединение по п.1, в котором имеется необязательная связь между атомами С-5 и С-6, и А означает Н, а В означает R^9 , или А означает R^9 , а В означает Н; или необязательная связь между атомами С-5 и С-6 отсутствует, и все А означают Н, один В означает Н, а второй В означает R^9 , или один А означает Н, а второй А означает R^9 , и все В означают Н; заместители от R^1 до R^4 независимо выбраны из группы, включающей Н и галоген; заместители от R^5 до R^{7a} означают Н; а означает Н, а остальные заместители b, с и d означают атом углерода; Х означает Н или СН, и R^8 означает группу 2.0 или 4.0.

11. Соединение по п.10, в котором R^9 выбран из группы, включающей

(1) гетероарил; (2) замещенный гетероарил; (7) гетероциклоалкил; (8) замещенный гетероциклоалкил; (9) гетероциклоалкилалкил; (10) замещенный гетероциклоалкилалкил; (11) гетероарилалкил; (12) замещенный гетероарилалкил; (15) гетероарилалкенил и (16) замещенный гетероарилалкенил,

заместители для указанных замещенных групп R^9 независимо выбраны из группы, включающей

(1) -ОН; (2) $-CO_2R^{14}$; (3) $-CH_2OR^{14}$; (4) галоген; (5) алкил; (6) аминогруппу; (7) тритил; (8) гетероциклоалкил; (9) арилалкил; (10) гетероарил и (12) гетероарилалкил.

где R^{14} независимо выбран из группы, включающей Н и алкил.

12. Соединение по п.11, в котором R^9 выбран из группы, включающей

(1) гетероциклоалкилалкил формулы $-(CH_2)_n$ -гетероциклоалкил;
(2) замещенный гетероциклоалкилалкил формулы $-(CH_2)_n$ -замещенный гетероциклоалкил;

(3) гетероарилалкил формулы $-(CH_2)_n$ -гетероарил;

(4) замещенный гетероарилалкил формулы $-(CH_2)_n$ -замещенный гетероарил,

где заместители для указанных замещенных групп R^9 независимо выбраны из группы, включающей

(1) -ОН; (2) $-CO_2R^{14}$; (3) $-CH_2OR^{14}$; (4) галоген; (5) алкил; (6) аминогруппу; (7) тритил; (8) гетероциклоалкил; (9) арилалкил; (10) гетероарил и (11) гетероарилалкил.

13. Соединение по п.12, в котором R^8 означает группу 4.0 и в котором R^{12} означает Н, и R^{11a} выбран из группы, включающей (1) алкил; (2) арил; (3) замещенный арил; (4) циклоалкил и (5) замещенный циклоалкил,

где указанные заместители в указанных замещенных группах выбраны из группы, включающей (1) галоген; (2) -СН и (3) -CF₃.

14. Соединение по п.12, в котором R^9 означает (1) $-(CH_2)_n$ -имидазолил;

(2) $-(CH_2)_n$ -замещенный имидазолил; (3) $-(CH_2)_n$ -морфолинил; (4) $-(CH_2)_n$ -замещенный морфолинил; (5) $-(CH_2)_n$ -пиперазинил или (6) $-(CH_2)_n$ -замещенный пиперазинил; где n равно 1, 2 или 3.

15. Соединение по п.14, в котором имеется необязательная связь.

16. Соединение по п.15, в котором R^8 означает группу 4.0 и в котором R^{12} означает Н и R^{11a} выбран из группы, включающей (1) алкил; (2) арил; (3) замещенный арил; (4) циклоалкил и (5) замещенный циклоалкил,

где указанные заместители в указанных замещенных группах выбраны из группы, включающей (1) галоген; (2) цианогруппу и (3) -CF₃.

17. Соединение по п.16, в котором R^8 означает группу 4.0 и в котором R^{12} означает Н, и R^{11a} означает замещенный фенил, и в котором указанный заместитель в указанной замещенной группе выбраны из группы, включающей (1) -СН и (2) -CF₃.

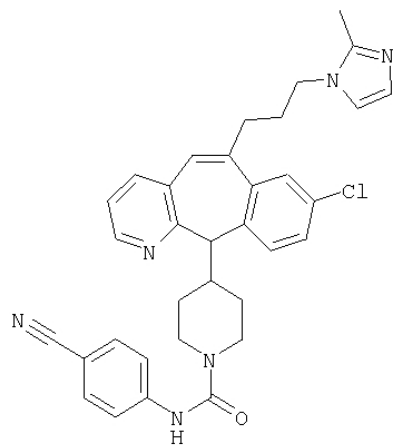
18. Соединение по п.14, в котором необязательная связь отсутствует.

19. Соединение по п.1, которое выбрано из любого из примеров 1-505.

20. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, включающей

5

10

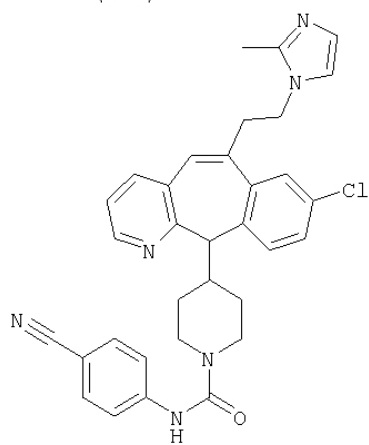


(139)

15

20

25

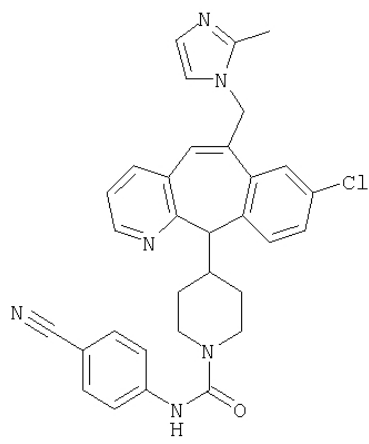


(326)

30

35

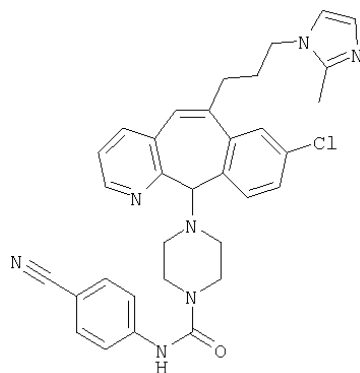
40



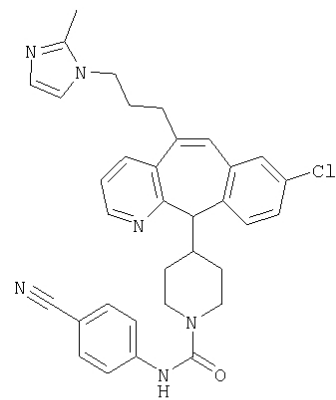
(362a)

45

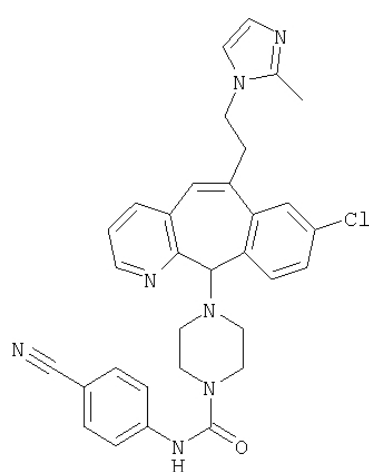
50



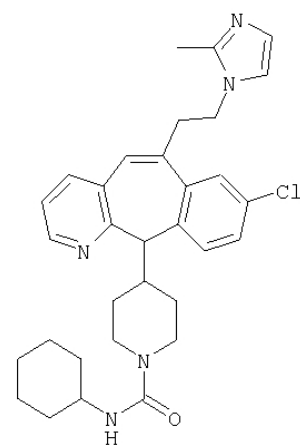
(628)



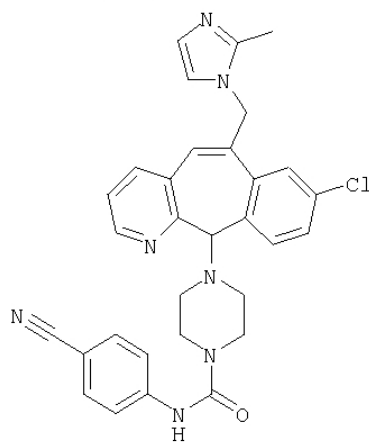
(699)



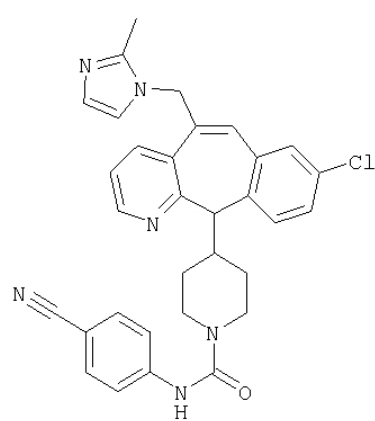
(644)



(332)



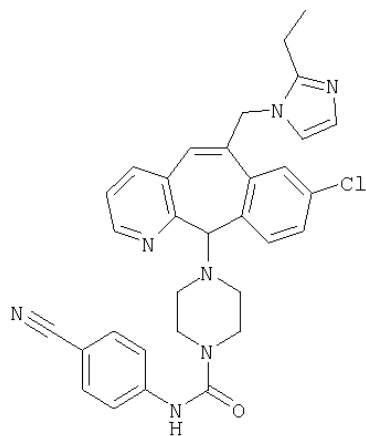
(372)



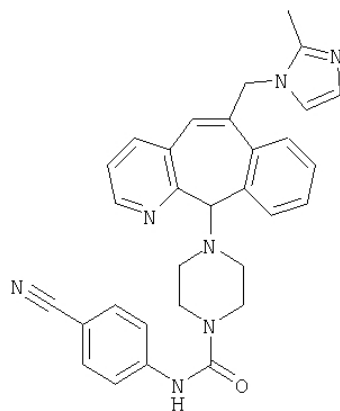
(230)

5

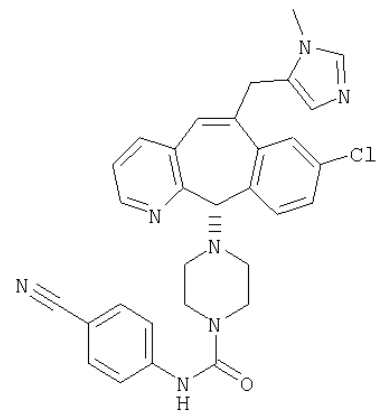
10



(378)



(690)

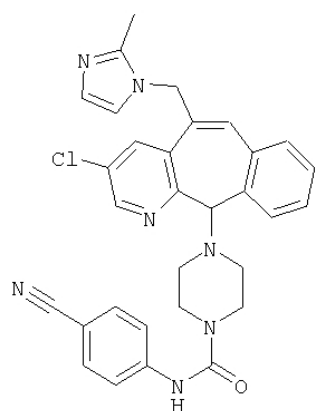


(784)

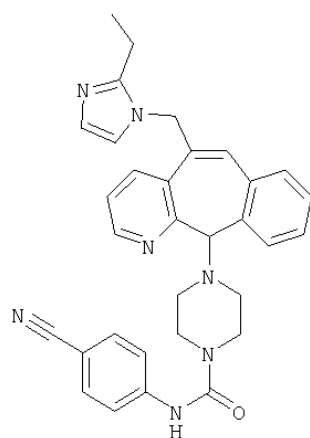
15

20

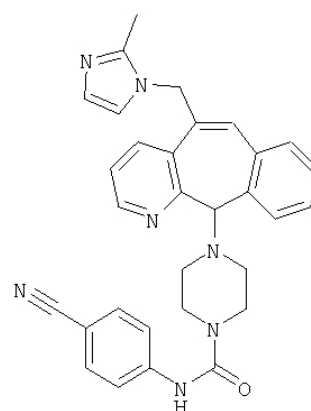
25



(684)



(688)

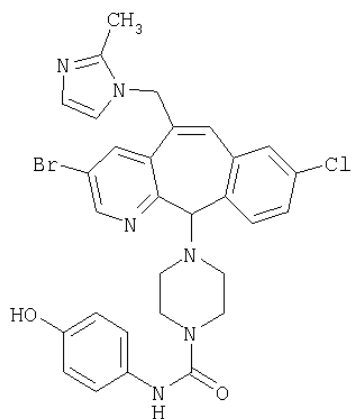


(686)

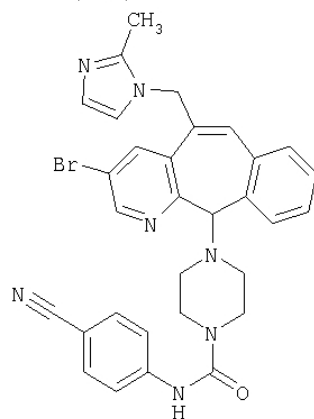
30

35

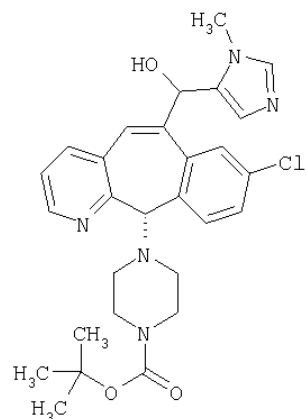
40



(683.2)



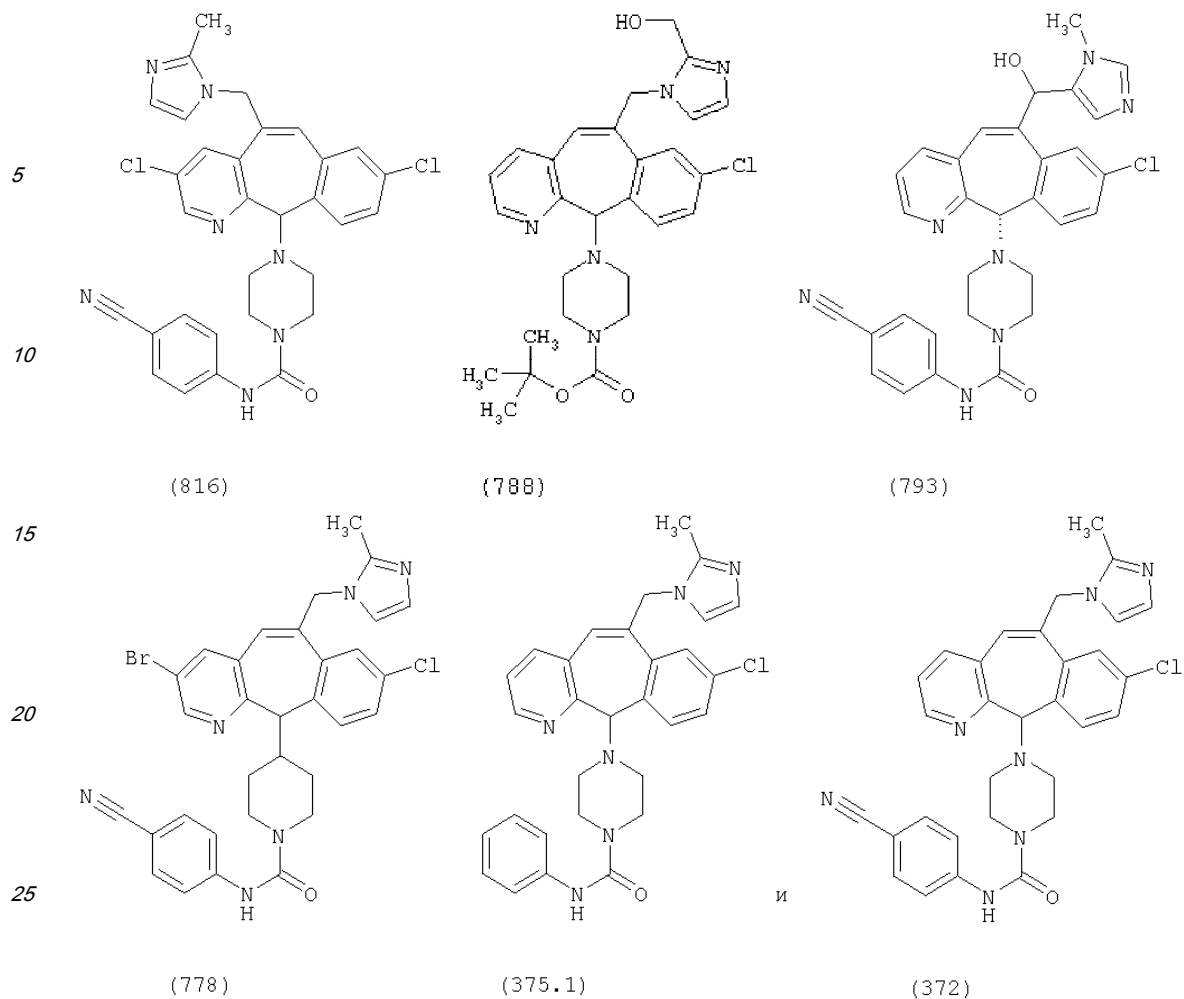
(877)



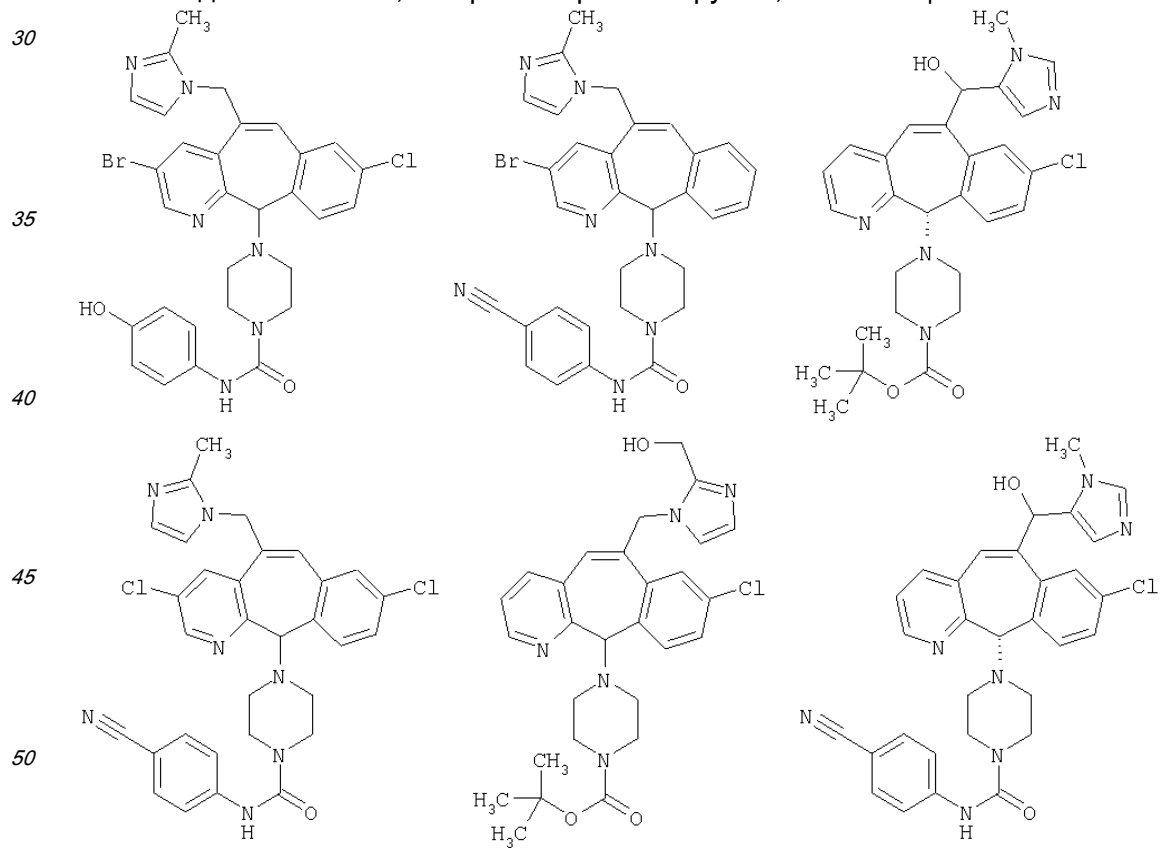
(790)

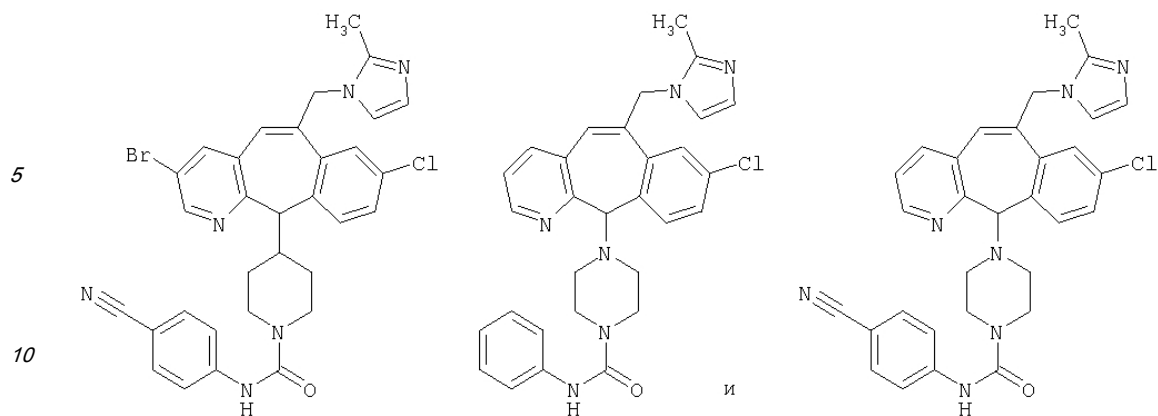
45

50

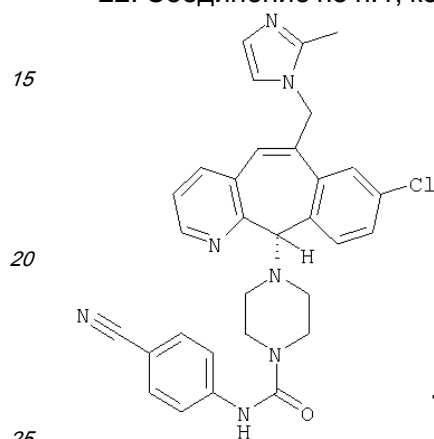


21. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, включающей:

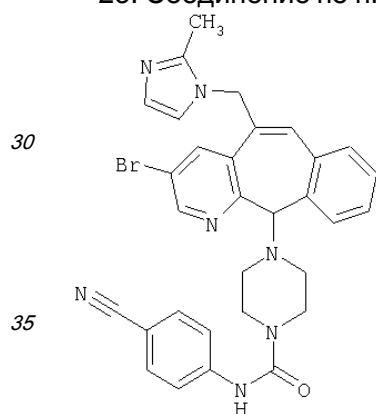




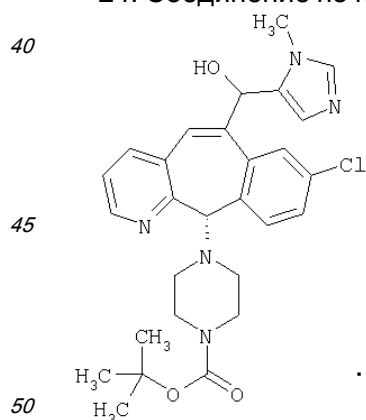
22. Соединение по п.1, которое представляет собой:



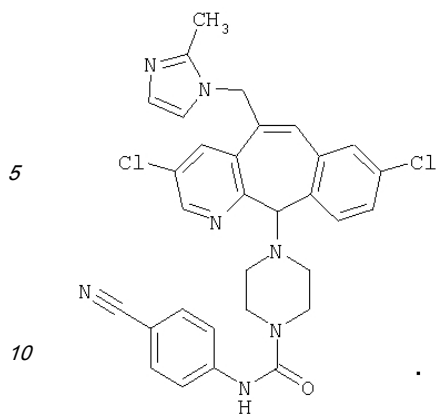
23. Соединение по п.1, которое представляет собой:



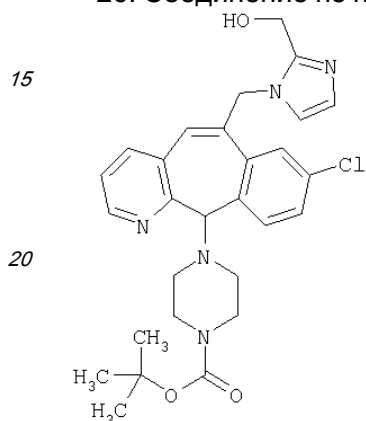
24. Соединение по п.1, которое представляет собой:



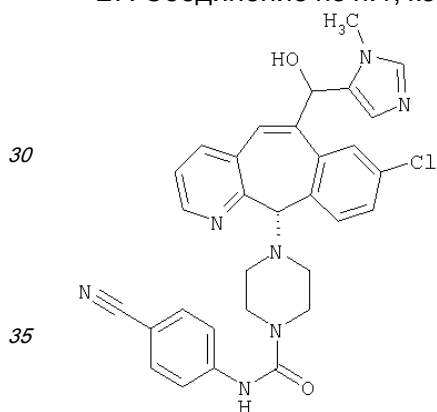
25. Соединение по п.1, которое представляет собой:



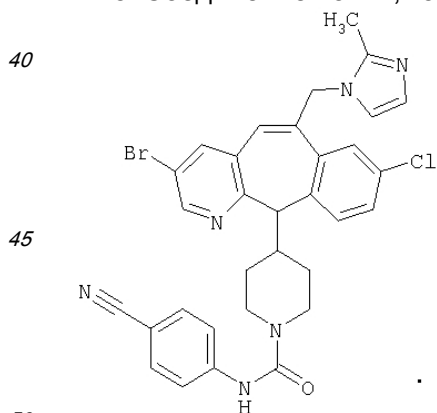
26. Соединение по п.1, которое представляет собой



27. Соединение по п.1, которое представляет собой



28. Соединение по п.1, которое представляет собой



29. Фармацевтическая композиция, ингибирующая фарнезилпротеинтрансферазу, включающая эффективное количество соединения по любому из пп.1-28 в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем.

30. Способ ингибирования аномального роста клеток, включающий назначение

эффективного количества соединения по любому из пп.1-28.

31. Способ по п.30, в котором ингибируемые клетки представляют собой опухолевые клетки, экспрессирующие активированный онкоген Ras.

32. Способ по п.31, в котором ингибируемые опухолевые клетки представляют собой
 5 опухолевые клетки поджелудочной железы, опухолевые клетки легких, опухолевые клетки миелоидной лейкемии, клетки фолликулярного рака щитовидной железы, миелодиспластические опухолевые клетки, опухолевые клетки головы и шеи, опухолевые клетки меланомы, опухолевые клетки молочной железы, опухолевые клетки предстательной железы, опухолевые клетки яичника, опухолевые клетки мочевого пузыря,
 10 клетки глиомы или опухолевые клетки ободочной кишки.

33. Способ по п.30, в котором ингибирование аномального роста клеток происходит посредством ингибирования фарнезилпротеинтрансферазы Ras.

34. Способ по п.30, в котором ингибирование представляет собой ингибирование опухолевых клеток, в которых белок Ras активируется вследствие онкогенной мутации в
 15 генах, отличных от гена Ras.

35. Способ лечения пролиферативных заболеваний у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанное лечение заключается в введении, совместном или последовательном, эффективного количества соединения по любому из пп.1-28 в сочетании с эффективным количеством хотя бы одного химиотерапевтического препарата
 20 и/или облучением.

36. Способ по п.35, в котором указанное пролиферативное заболевание выбрано из группы, включающей рак легких, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, миелоидную лейкемию, меланому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак головы и
 25 шеи, рак яичника, рак мочевого пузыря, глиому, миелодиспластический синдром, рак молочной железы и рак предстательной железы.

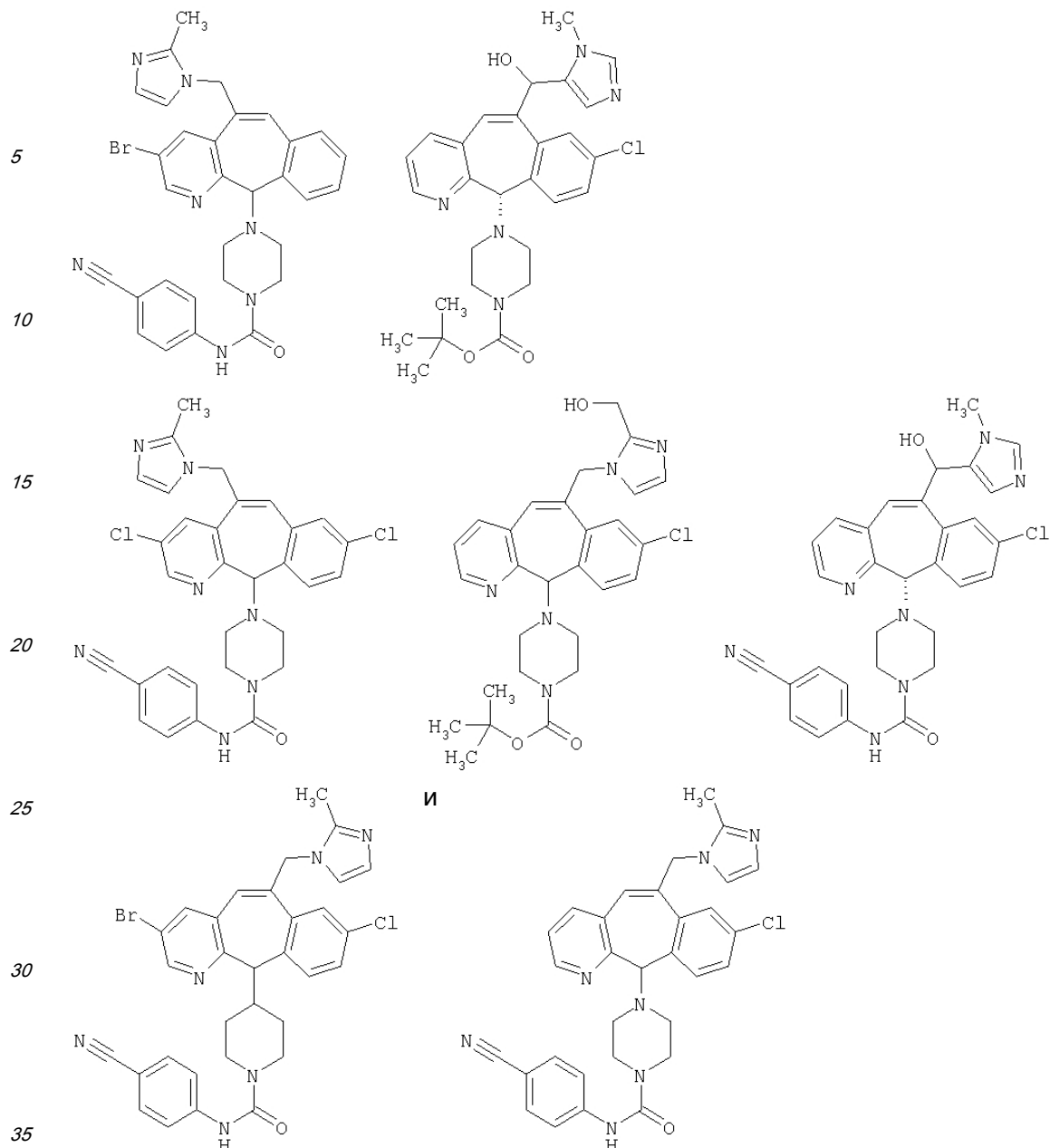
37. Способ по п.36, в котором указанное пролиферативное заболевание выбрано из группы, включающей рак легких, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак молочной
 30 железы, рак предстательной железы и миелоидную лейкемию.

38. Способ по любому из пп.35-37, в котором указанный химиотерапевтический препарат представляет собой противоопухолевый препарат, выбранный из группы, включающей
 30 урацилизотиоцианат, хлорметин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентифосфороамин, бисульфат, кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, темозоломид, метотрексат, 5-фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, фосфат флударабина, пентостатин, гемцитабин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин, дактиномицин,
 35 даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, паклитаксел (таксол), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны, этопозид, тенипозид, 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон, флуоксиместерон, дромостанолонпропионат, тестолактон, мегестролацетат, тамоксифен, метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизен, гидроксипрогестерон,
 40 аминоклутетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат, лейпролид, флутамид, торемифен, гoserелин, цисплатин, карбоплатин, гидроксимочевина, амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навелбен, СРТ-11, анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин и гексаметилмеламин.

39. Способ по любому из пп.35-37, в котором указанный химиотерапевтический препарат
 45 представляет собой препарат, воздействующий на микротрубочки, выбранный из группы, включающей аллоколхицин, галихондрин В, колхицин, производные колхицина, доластатин 10, майтансин, ризоксин, паклитаксел, производные паклитаксела, тиоколхицин, триталцистеин, винбластинсульфат, винкристинсульфат, эпотилон А, эпотилон, дискодермолид, эстрамустин, нокодазол и MAP4.

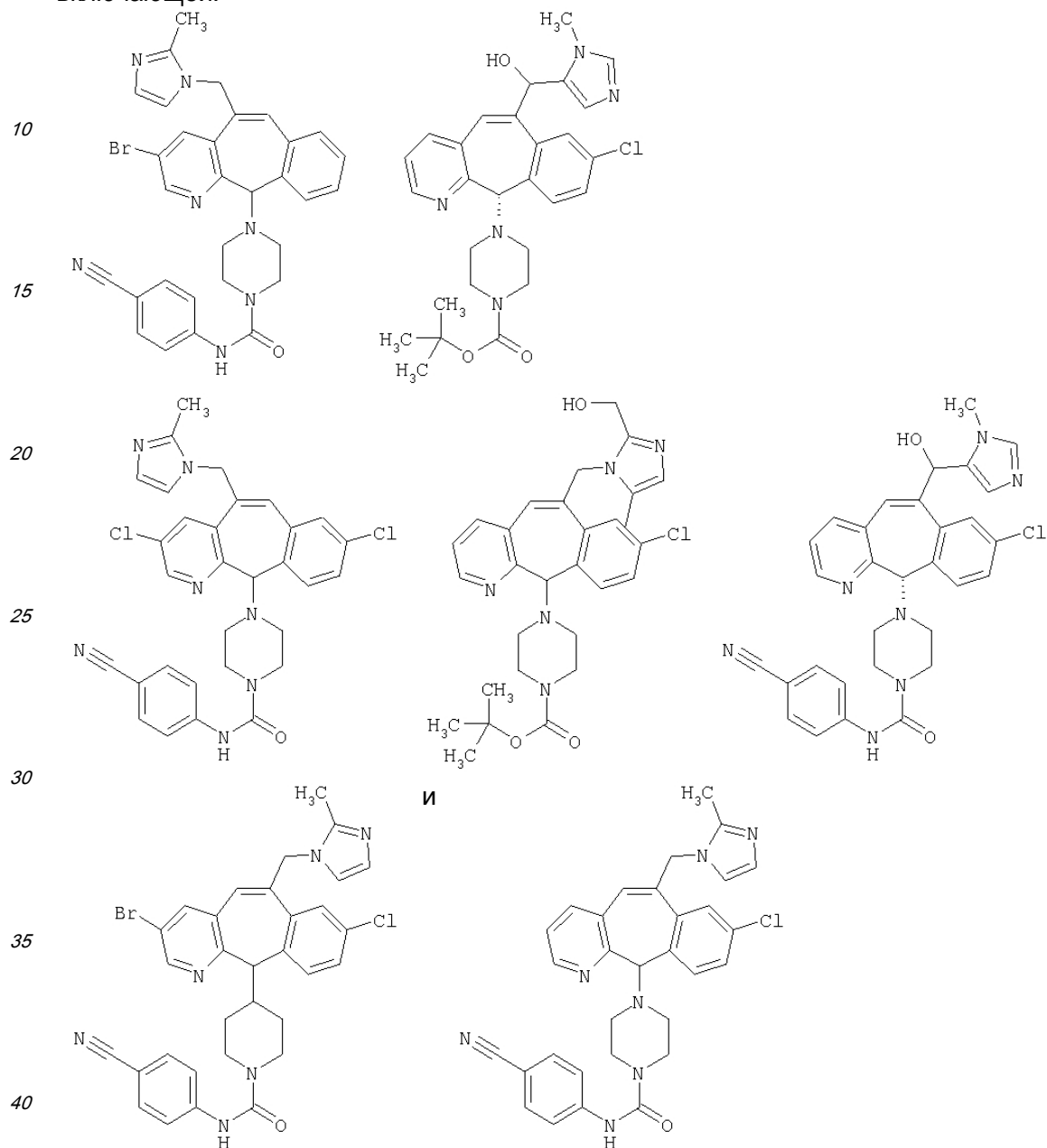
40. Способ по любому из пп.35-37, в котором указанный химиотерапевтический препарат
 50 выбран из группы, включающей гемцитабин, цисплатин, карбоплатин, таксотер, паклитаксел и производные паклитаксела.

41. Способ по п.35, в котором соединение по п.1 выбрано из группы, включающей:



42. Способ по п.35, в котором подвергающееся лечению пролиферативное заболевание
 выбрано из группы, включающей рак легких, рак поджелудочной железы, рак
 предстательной железы и миелоидную лейкемию; при этом химиотерапевтический
 препарат представляет собой противоопухолевый препарат, выбранный из группы,
 40 включающей: урацилизотиоцианат, хлорметин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан,
 хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентииофосфорамин, бисульфат,
 кармустин, ломустин, стрептозоцин, дакарбазин, темозоломид, метотрексат, 5-
 фторурацил, флоксуридин, цитарабин, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, фосфат
 флударабина, пентостатин, гемцитабин, винбластин, винкристин, виндезин, блеомицин,
 45 дактиномицин, даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, паклитаксел
 (таксол), митрамицин, дезоксикоформицин, митомицин-С, L-аспарагиназа, интерфероны,
 этопозид, тенипозид, 17 α -этинилэстрадиол, диэтилстильбестрол, тестостерон, преднизон,
 флуоксиместерон, дромостанолонпропионат, тестолактон, мегестролацетат, тамоксифен,
 метилпреднизолон, метилтестостерон, преднизолон, триамцинолон, хлоротрианизен,
 50 гидроксипрогестерон, аминоклутетимид, эстрамустин, медроксипрогестеронацетат,
 лейпролид, флутамид, торемифен, госерелин, цисплатин, карбоплатин, гидроксимочевина,
 амсакрин, прокарбазин, митотан, митоксантрон, левамизол, навелбен, СРТ-11,
 анастразол, летразол, капецитабин, релоксафин, дролоксафин и гексаметилмеламин, и/или

препарат, действующий на микротрубочки, выбранный из группы, включающей аллоколхицин, галихондрин В, колхицин, производные колхицина, доластатин 10, майтансин, ризоксин, паклитаксел, производные паклитаксела, тиоколхицин, тритилцистеин, винбластинсульфат, винкристинсульфат, эпотилон А, эпотилон, дискодермолид, эстрамустин, нокодазол и MAP4, и соединение по п.1 выбрано из группы, включающей:



43. Способ по п.42, в котором препарат, действующий на микротрубочки, представляет собой паклитаксел, производное паклитаксела или таксотер.

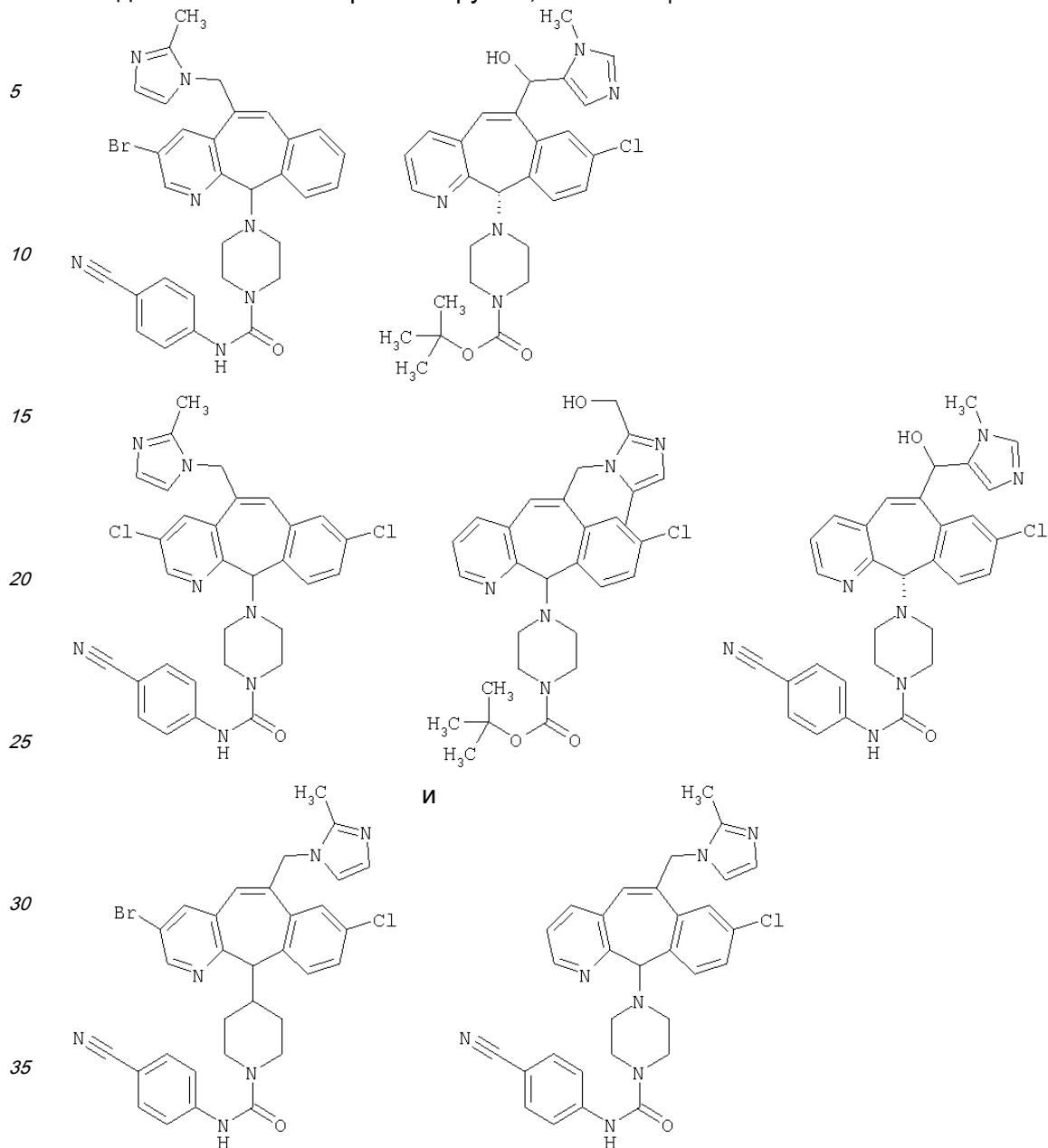
44. Способ по п.42, в котором противоопухолевый препарат выбран из группы, включающей циклофосфамид, 5-фторурацил, темозоломид, винкристин, цисплатин, карбоплатин и гемцитабин.

45. Способ по п.42, в котором противоопухолевый препарат выбран из группы, включающей цисплатин, карбоплатин и гемцитабин.

46. Способ по п.42, в котором подвергающееся лечению пролиферативное заболевание выбрано из группы, включающей рак легких, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак предстательной железы и миелоидную лейкемию;

химиотерапевтический препарат представляет собой противоопухолевый препарат, выбранный из группы, включающей цисплатин, карбоплатин и гемцитабин, и/или препарат,

воздействующий на микротрубочки, выбранный из группы, включающей таксол и таксотер, и соединение по п.1 выбрано из группы, включающей:



47. Способ по п.42, в котором подвергающееся лечению пролиферативное заболевание представляет собой рак легких, а химиотерапевтический препарат выбран из группы, включающей гемцитабин и цисплатин.

48. Способ лечения пролиферативного заболевания у пациента, нуждающегося в таком лечении, при этом указанное лечение заключается во введении, совместном или последовательном, эффективного количества соединения по п.1 в сочетании с эффективным количеством хотя бы одного ингибитора трансдукции сигнала.

49. Способ по п.48, в котором подвергающееся лечению пролиферативное заболевание выбрано из группы, включающей рак легких, рак поджелудочной железы, рак ободочной кишки, миелоидную лейкемию, меланому, фолликулярный рак щитовидной железы, рак головы и шеи, рак яичника, рак мочевого пузыря, глиому, миелодиспластический синдром, рак молочной железы и рак предстательной железы.

50. Способ по п.49, в котором указанный ингибитор трансдукции сигнала выбран из группы, включающей ингибитор bcr/abl-киназы, ингибитор рецептора эпидермального фактора роста и ингибитор рецептора her-2/neu.

51. Способ по п.49, в котором указанный ингибитор трансдукции сигнала выбран из

группы, включающей ингибитор bcr/abl-киназы Gleevec, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста Iressa, OSI-774, Imclone C225 и Abgenix ABX-EGF и ингибитор рецептора her-2/neu герцептин.

52. Способ по п.49, в котором подвергающееся лечению пролиферативное заболевание

5 выбрано из группы, включающей рак легких, рак головы и шеи, рак мочевого пузыря, рак молочной железы, рак предстательной железы и миелоидную лейкемию;

ингибитор трансдукции сигнала выбран из группы, включающей Gleevec, Iressa, OSI-774, Imclone C225, Abgenix ABX-EGF и герцептин, и соединение по п.1 выбрано из группы, включающей:

