



(51) МПК

C07C 237/30 (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*A61K 31/196* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) СКОРРЕКТИРОВАННОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Примечание: библиография отражает состояние при переиздании

(21), (22) Заявка: 2003133448/04, 15.04.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.04.2002(30) Конвенционный приоритет:
16.04.2001 US 60/284,026

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2005

(45) Опубликовано: 20.01.2009

(15) Информация о коррекции:
Версия коррекции № 1 (W1 C2)(48) Коррекция опубликована:
20.05.2009 Бюл. № 14/2009(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 00/35855, A1, 22.06.2000. RU 98/103393,
A1, 20.02.2000.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную
фазу: 17.11.2003(86) Заявка РСТ:
US 02/12681 (15.04.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 02/083624 (24.10.2002)Адрес для переписки:
105064, Москва, а/я 88, ООО "Квашнин,
Сапельников и партнеры", В.П.Квашнину

(72) Автор(ы):

ТЕЙВРЕС Артур Дж. (US),

ЭЙКИ Синтия Дж. (US),

БОНД Ричард В. (US),

ЧАО Йанпинг (US),

ДВАЙЕР Майкл (US),

ФЕРРЕЙРА Йохан А. (US),

ЧАО Йанхуа (US),

Ю Юнонг (US),

БОЛДВИН Джон Дж. (US),

КЕЙЗЕР Бернд (US),

ЛАЙ Джи (CN),

МЕРРИТТ Дж. Роуберт (US),

НЕЛСОН Кингсли Х. (US),

РОКОС Лора Л. (US)

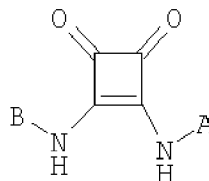
(73) Патентообладатель(и):

ШЕРИНГ КОРПОРЕЙШН (US),

ФАРМАКОПИЕ ДРАГ ДИСКАВЕРИ, Инк.
(US)(54) 3,4-ДИЗАМЕЩЕННЫЕ ЦИКЛОБУТЕН-1,2-ДИОНЫ КАК ЛИГАНДЫ
СХС-ХЕМОКИНОВОГО РЕЦЕПТОРА

(57) Реферат:

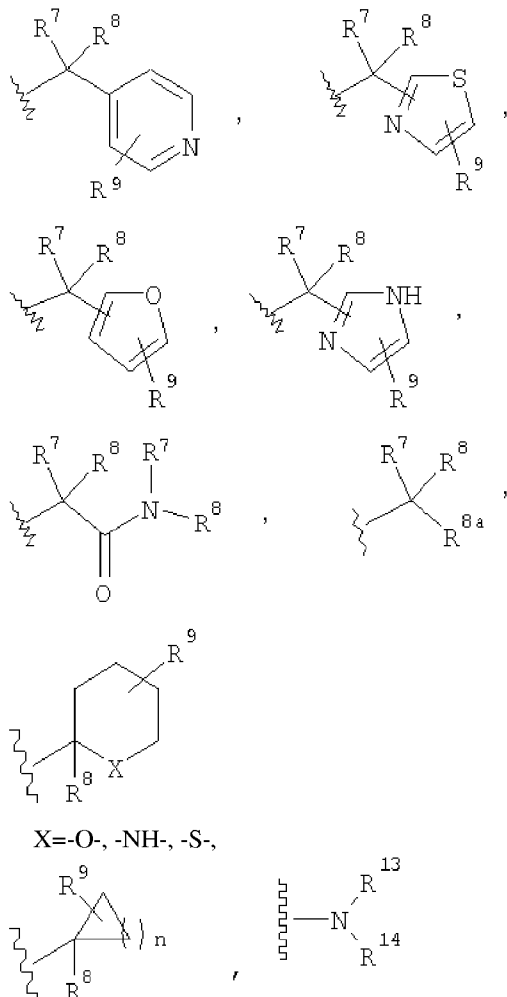
Настоящее изобретение относится к
3,4-дизамещенным циклобутен-1,2-дионом
формулы I



(I)

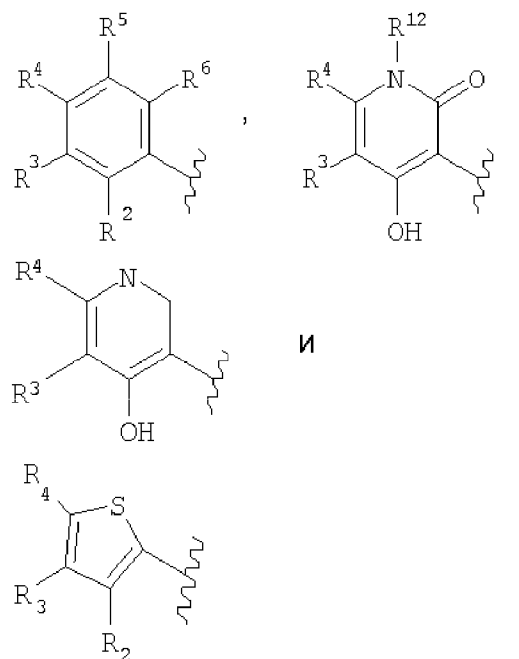
или их фармацевтически приемлемым солям
или сольватам,

где А выбран из группы, включающей



$n=1-5$

В выбран из группы, включающей



и

Соединения могут быть использованы при лечении опосредуемых хемокинами заболеваний, таких как острые и хронические воспалительные заболевания и рак. Описаны также фармацевтическая композиция и применение соединений I. 5 н. и 45 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07C 237/30 (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*A61K 31/196* (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

Note: Bibliography reflects the latest situation

(21), (22) Application: **2003133448/04, 15.04.2002**(24) Effective date for property rights:
15.04.2002(30) Priority:
16.04.2001 US 60/284,026(43) Application published: **10.06.2005**(45) Date of publication: **20.01.2009**(15) Correction information:
Corrected version no 1 (W1 C2)(48) Corrigendum issued on:
20.05.2009 Bull. 14/2009(85) Commencement of national phase: **17.11.2003**(86) PCT application:
US 02/12681 (15.04.2002)(87) PCT publication:
WO 02/083624 (24.10.2002)Mail address:
**105064, Moskva, a/ja 88, OOO "Kvashnin,
Sapel'nikov i partnery", V.P.Kvashninu**

(72) Inventor(s):

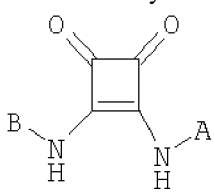
TEJVRES Artur Dzh. (US),**EhJKI Sintija Dzh. (US),****BOND Richard V. (US),****ChAO Janping (US),****DVAJER Majkl (US),****FERREJRA Jokhan A. (US),****ChAO Jankhua (US),****Ju Junong (US),****BOLDVIN Dzhon Dzh. (US),****KEJZER Bernd (US),****LAJ Dzhi (CN),****MERRITT Dzh. Roubert (US),****NELSON Kingsli Kh. (US),****ROKOS Lora L. (US)**

(73) Proprietor(s):

SHERING KORPOREJShN (US),**FARMAKOPIE DRAG DISKAVERI, Ink. (US)**(54) **3,4-DISUBSTITUTED CYCLOBUTENE-1,2-DIONES AS LIGANDS OF CXCR-1 CHEMOKINE RECEPTOR**

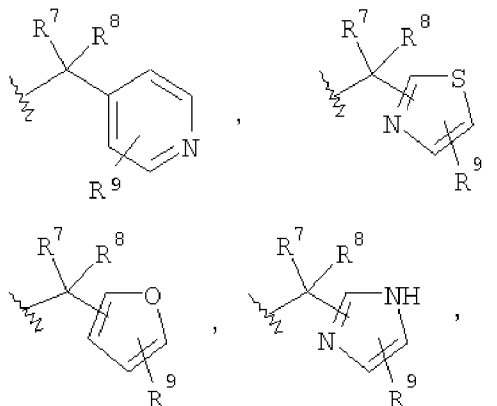
(57) Abstract:

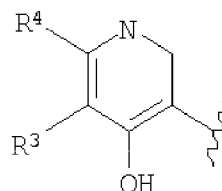
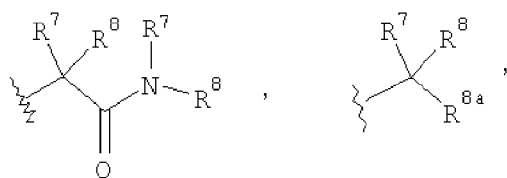
FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention concerns to 3,4-disubstituted cyclobuten-1,2-diones of the formula I or their pharmaceutically comprehensible salts or solvates, . A is

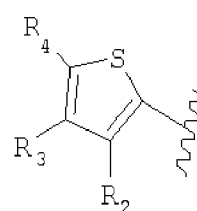
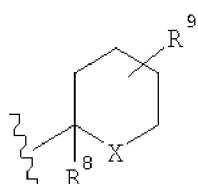
(I)

chosen from the group including

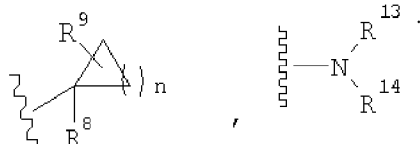




and

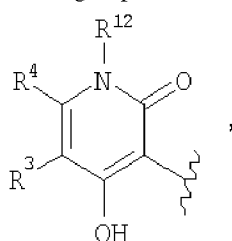
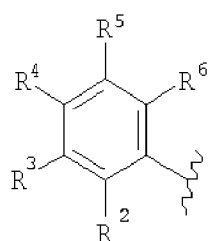


X=-O-, -NH-, -S-,



n=1-5

B is chosen from the group including



. The bonds can be used at treatment of mediated chemokine diseases, such as acute both chronic inflammatory diseases and a cancer. The pharmaceutical composition and application of bonds I are also described.

EFFECT: obtaining of bonds which can be used at treatment of mediated chemokine diseases, such as acute both chronic inflammatory diseases and cancer.

50 cl, 31 ex

RU 2 3 4 4 1 2 3 C 9

RU 2 3 4 4 1 2 3 C 9

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым замещенным циклобутендионовым соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и применению этих соединений и композиций при лечении заболеваний, опосредуемых СХС-хемокинами.

Предшествующий уровень

Хемокины являются хемотаксическими цитокинами, которые вырабатываются широким рядом клеток для притягивания макрофагов, Т-клеток, эозинофилов, базофилов, нейтрофилов и эндотелиальных клеток к участкам воспаления и роста опухоли. Имеются два основных класса хемокинов - СХС-хемокины и СС-хемокины. Класс определяется тем, разделены ли первые два цистеина одной аминокислотой (СХС-хемокины) или они являются соседними (СС-хемокины). СХС-хемокины включают интерлейкин-8 (IL-8), активирующий нейтрофилы белок-1 (NAP-1), активирующий нейтрофилы белок-2 (NAP-2), GRO α , GRO β , GRO γ , ENA-78, IP-10, MIG и PF4. СС-хемокины включают RANTES, MIP -1 α , MIP-2 β , хемотаксический белок-1 моноцитов (MCP-1), MCP-2, MCP-3, GCP-2 эотаксин. Известно, что отдельные представители групп хемокинов связываются, по крайней мере, одним хемокиновым рецептором, причем СХС-хемокины обычно связываются представителями класса рецепторов CXCR, а СС-хемокины связываются представителями класса рецепторов CCR. Например, IL-8 связывается рецепторами CXCR-1 и CXCR-2.

Поскольку СХС-хемокины стимулируют накопление и активацию нейтрофилов, эти хемокины участвуют в большом разнообразии острых и хронических воспалительных заболеваниях, включая псориаз и ревматоидный артрит, Baggiolini et al., FEBS Lett. 307, 97 (1992); Miller et al., Crit. Rev. Immunol. 12, 17

(1992); Oppenheim et al., Annu. Rev. Immunol. 9, 617 (1991); Seitz et al., J. Clin. Invest. 87, 463 (1991); Miller et al., Am. Rev. Respir. Dis. 146, 427 (1992); Donnelly et al., Lancet 341, 643 (1993).

ELRCXC-хемокины, включая IL-8, GRO α , GRO β , GRO γ , NAP-2 и ENA-78 (Strieter et al. 1995 JBC 270 p. 27348-57) также участвуют в индуцировании ангиогенеза опухолей (рост новых кровеносных сосудов). Предполагается, что все эти хемокины осуществляют свое воздействие путем связывания с 7 трансмембранным связанным с G-белком рецептором CXCR2 (также известным под названием IL-8RB), тогда как IL-8 также связывается с CXCR1 (также известным под названием IL-8RA). Таким образом, их ангиогенная активность обусловлена их связыванием с CXCR2, его активацией, а, возможно, активацией CXCR1 для IL-8, экспрессированного на поверхности эндотелиальных сосудистых клеток (ЭК) в окружающих сосудах.

Показано, что многие различные виды опухолей продуцируют ELRCXC-хемокины, и их продуцирование коррелирует с более агрессивным фенотипом (Inoue et al. 2000 Clin Cancer Res 6 p. 2104-2119) и плохим прогнозом (Yoneda et al. 1998 J Nat Cancer Inst 90 p. 447-454). Хемокины являются активными хемотаксическими факторами и показано, что ELRCXC-хемокины индуцируют ЕС-хемотаксис. Таким образом, эти хемокины, вероятно, индуцируют хемотаксис эндотелиальных клеток в направлении к их центру продуцирования в опухоли. Это может являться критической стадией индуцирования ангиогенеза опухолью. Ингибиторы CXCR2 или двойственные ингибиторы CXCR2 и CXCR1 будут ингибировать ангиогенную активность ELRCXC-хемокинов и поэтому блокировать рост опухоли. Эта противоопухолевая активность была продемонстрирована для антител против IL-8 (Arenberg et al. 1996 J Clin Invest 97 p. 2792-2802), ENA-78 (Arenberg et al. 1998 J Clin Invest 102 p. 465-72) и GRO α (Haghnegahdar et al. J. Leukoc Biology 2000 67 p. 53-62).

Также показано, что многие опухолевые клетки экспрессируют CXCR2 и, таким образом, опухолевые клетки также могут стимулировать свой собственный рост, когда они секретируют ELRCXC-хемокины. Таким образом, наряду с тем, что они

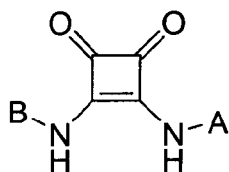
ослабляют ангиогенез, ингибиторы CXCR2 могут непосредственно ингибировать рост опухолевых клеток.

Следовательно, рецепторы СХС-хемокинов являются перспективным объектом разработки новых противовоспалительных и противоопухолевых препаратов.

Сохраняется потребность в новых соединениях, которые способны модулировать активность рецепторов СХС-хемокинов. Например, для состояний, сопровождающихся усилением продуцирования IL-8 (который ответственен за хемотаксис подгрупп нейтрофилов и Т-клеток на участке воспаления и роста опухолей), были бы полезны соединения, которые являются ингибиторами связывания рецептора IL-8.

Краткое описание изобретения

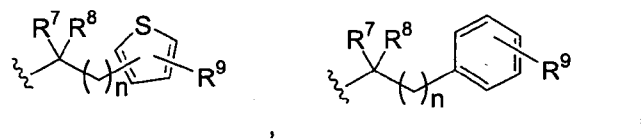
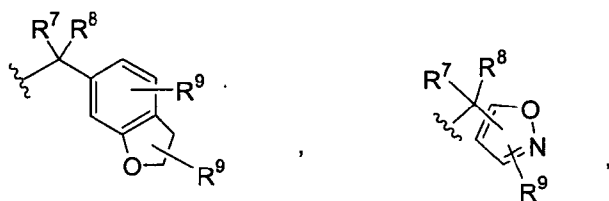
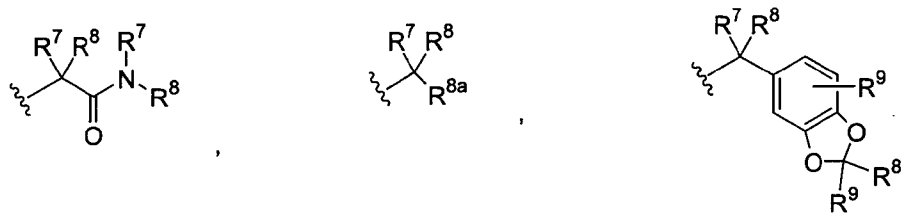
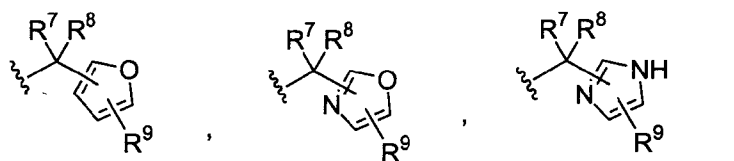
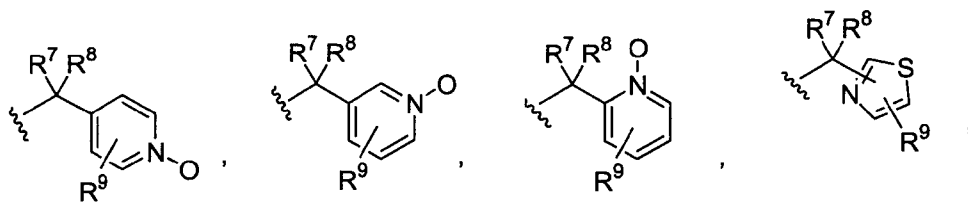
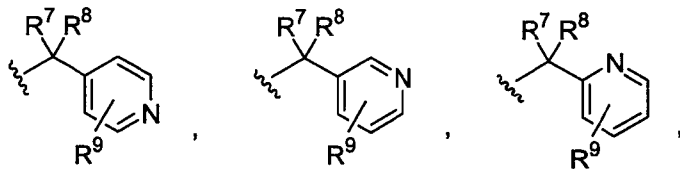
Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



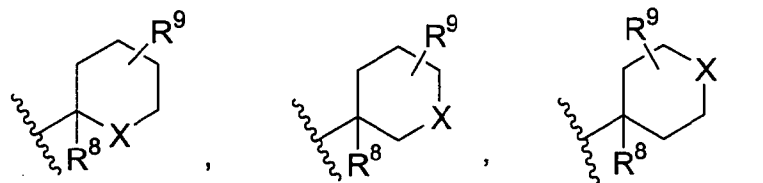
(I)

и к их фармацевтически приемлемым солям или сольватам, где

А выбран из группы, включающей



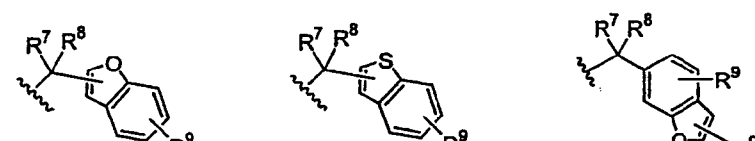
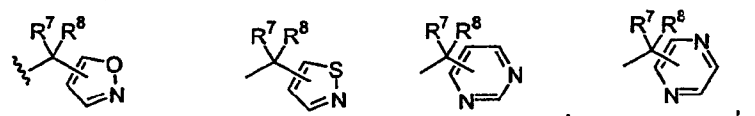
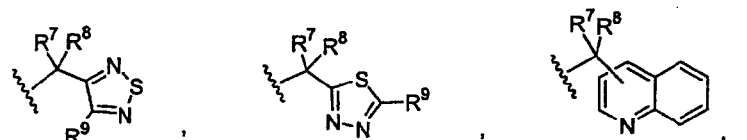
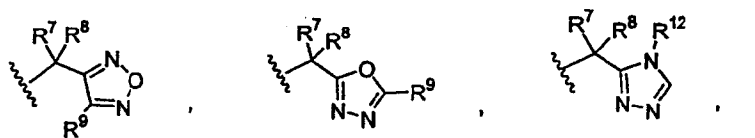
$n = 0 - 6$



X=O, NH, S



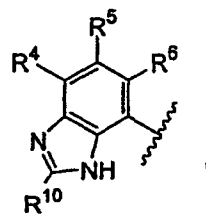
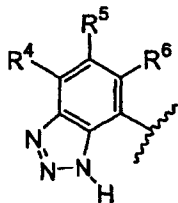
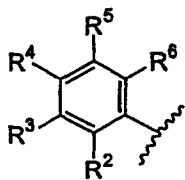
n=1-5



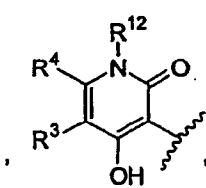
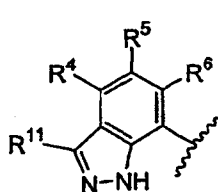
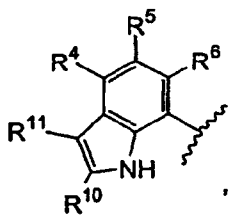
;

В выбран из группы, включающей

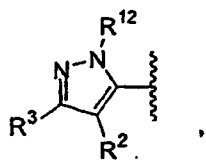
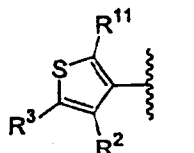
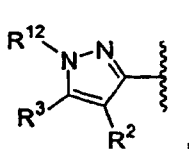
5



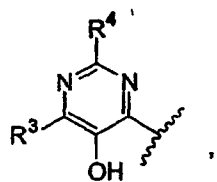
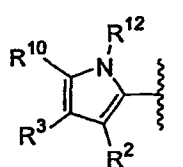
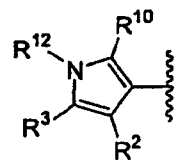
10



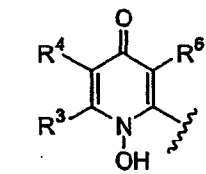
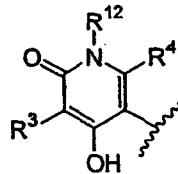
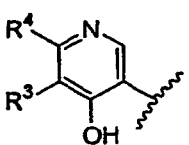
15



20



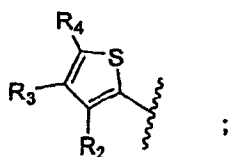
25



30

35

И



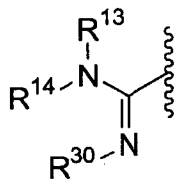
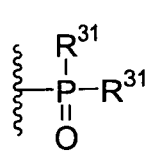
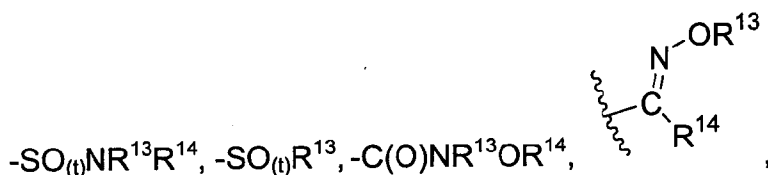
;

40

R^2 означает водород, OH, $-C(O)OH$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2R^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NHO R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OH$, $-S(O_2)OH$, $-OC(O)R^{13}$ или незамещенную или замещенную гетероциклическую кислотную функциональную группу, где заместители в замещенных группах R^2 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1 - 6 групп R^9 ;

50

R^3 и R^4 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей водород, цианогруппу, галоген, алкил, алкоксил, -OH, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NHR¹⁷, -C(O)NR¹³R¹⁴,



, -NHC(O)R¹⁷, незамещенную или замещенную арильную или незамещенную или замещенную гетероарильную группу, где заместители в замещенных R^3 и R^4 группах являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1 - 6 групп R^9 ;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген, алкил, алкоксил, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, цианогруппу, незамещенную или замещенную арильную или незамещенную или замещенную гетероарильную группу, где заместители в замещенных группах R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1 - 6 групп R^9 ;

R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H, незамещенную или замещенную алкильную, незамещенную или замещенную арильную, незамещенную или замещенную гетероарильную, незамещенную или замещенную ариалкильную, незамещенную или замещенную гетероариалкильную, незамещенную или замещенную циклоалкильную, незамещенную или замещенную циклоалкилалкильную, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, фторалкильную, алкинильную, алкинилалкильную, алкенильную, алкенилалкильную и циклоалкенильную группу, где заместители в замещенных группах R^7 и R^8 выбраны из группы, включающей

- a) H,
 b) галоген,
 c) $-\text{CF}_3$,
 d) $-\text{COR}^{13}$,
 e) $-\text{OR}^{13}$,
 f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 g) $-\text{NO}_2$,
 h) $-\text{CN}$,
 i) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
 j) $-\text{Si}(\text{алкил})_3$,
 k) $-\text{Si}(\text{арил})_3$,
 l) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$,
 m) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
 n) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 o) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 p) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
 q) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$,
 r) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
 s) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, и
 t) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

R^{8a} выбран из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил и циклоалкилалкил;

R^9 независимо выбраны из группы, включающей 1 - 6 заместителей из группы, включающей:

- a) $-\text{R}^{13}$,
 b) галоген,
 c) $-\text{CF}_3$,
 d) $-\text{COR}^{13}$,
 e) $-\text{OR}^{13}$,
 f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

g) $-\text{NO}_2$,

h) $-\text{CN}$,

i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,

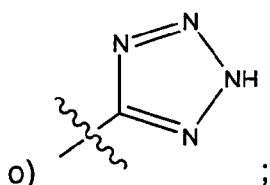
j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,

m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, и



R^{10} и R^{11} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ и цианогруппу;

R^{12} означает водород, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ или незамещенную или замещенную арильную, незамещенную или замещенную гетероарильную, незамещенную или замещенную арилалкильную, незамещенную или замещенную циклоалкильную, незамещенную или замещенную алкильную, незамещенную или замещенную циклоалкилалкильную или незамещенную или замещенную гетероарилалкильную группу,

где заместители в замещенных R^{12} группах являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1 - 6 групп R^9 ;

R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H, незамещенную или замещенную алкильную, незамещенную или замещенную арильную, незамещенную или замещенную гетероарильную, незамещенную или замещенную арилалкильную, незамещенную или замещенную гетероарилалкильную, замещенную циклоалкильную,

незамещенную или замещенную циклоалкилалкильную и незамещенную или замещенную фторалкильную, или R^{13} и R^{14} , когда они оба присоединены к атому азота, могут совместно образовывать незамещенное или замещенное 3- – 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот, где заместители в замещенных группах R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1 - 6 атомов H, алкил, арил, арилалкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, аминогруппу, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)NR^{13}R^{14}$ и галоген;

R^{15} и R^{16} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил и гетероарил;

R^{17} означает $-SO_2$ -алкил, $-SO_2$ -арил, $-SO_2$ -циклоалкил или $-SO_2$ -гетероарил;

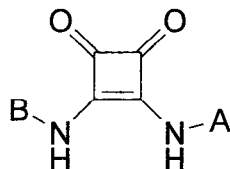
R^{30} означает алкил, циклоалкил, $-CN$, $-NO_2$ или $-SO_2R^{15}$;

R^{31} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил и незамещенный или замещенный циклоалкил, где заместители в замещенных R^{31} группах являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1 - 6 групп R^9 ; и

t равно 0, 1 или 2.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I)

и к их фармацевтически приемлемым солям или сольватам, где заместители являются такими, как определено в Кратком содержании изобретения.

Другим объектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) в комбинации или ассоциации с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения опосредуемого α -хемокином заболевания млекопитающего, включающий введение пациенту, нуждающемуся в нем, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

Примеры опосредуемых α -хемокином заболеваний включают псориаз, атопический дерматит, астму, хроническое обструктивное заболевание легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, артрит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, септический шок, эндотоксический шок, грамотрицательный сепсис, синдром токсического шока, удар, реперфузионное поражение сердца и почек, гломерулонефрит или тромбоз, болезнь Альцгеймера, реакцию "трансплантат против хозяина", отторжение аллотрансплантата и малярию.

Другим объектом настоящего изобретения является способ лечения рака, включающий введение пациенту, нуждающемуся в нем, совместное или последовательное, терапевтически эффективного количества (а) соединения формулы (I) и (b) препарата, воздействующего на микротрубочки, или противоопухолевого препарата, или противоангиогенезного препарата, или

ингибитора киназы рецептора VEGF, или антител против рецептора VEGF или интерферона, и/или с) проведение облучения.

5

В других вариантах осуществления соединение формулы (I) комбинируется с одним из следующих противоопухолевых препаратов: гемцитабином, паклитакселом (Taxol®), 5-фторурацилом (5-FU), циклофосфамидом (Cytoxan®), темозоломидом, таксотером или винкристином.

10

15

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, введение, совместное или последовательное, эффективного количества (a) соединения формулы (I) и (b) препарата, воздействующего на микротрубочки (например, паклитаксела).

20

Если не указано иного, приведенные ниже определения относятся ко всему описанию и формуле изобретения. Эти определения применимы независимо от того, используется ли термин сам по себе или в комбинации с другими терминами. Следовательно, термин "алкил" относится к "алкилу", а также к "алкильному" фрагменту "алкоксила" и т. п.

25

30

Если какой-либо заместитель (например, арил, R^2) в каком-либо компоненте встречается более одного раза, то в каждом случае его значение не зависит от его значения в любых других случаях. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных разрешаются только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

35

"Пациент" включает и человека, и других млекопитающих.

40

"Млекопитающее" означает людей и других животных. Предпочтительно, чтобы млекопитающее означало людей.

45

"Алкил" означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода. Если количество атомов углерода не указано, то подразумевается от 1 до 20 атомов углерода.

50

Предпочтительные алкильные группы содержат в цепи от 1 до 12 атомов углерода. Более предпочтительные алкильные группы содержат в цепи от 1 до 6 атомов углерода.

"Алкоксил" означает группу алкил-О, в которой алкил является таким, как определено выше. Неограничивающие примеры алкоксильных групп включают метоксил, этоксил, н-пропоксил, изопропоксил и н-бутоксил. Связь с основным фрагментом осуществляется через эфирный атом кислорода.

"Алкенил" означает насыщенную углеводородную группу, содержащую, по крайней мере, одну углерод-углеродную двойную связь, которая может быть линейной или разветвленной. Если количество атомов углерода не указано, то подразумевается от 2 до 20 атомов углерода. Предпочтительные алкенильные группы содержат в цепи от 2 до 12 атомов углерода, а более предпочтительные содержат в цепи от 2 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, октенил и деценил.

"Алкинил" означает насыщенную углеводородную группу, содержащую, по крайней мере, одну углерод-углеродную тройную связь, которая может быть линейной или разветвленной. Если количество атомов углерода не указано, то подразумевается от 2 до 15 атомов углерода. Предпочтительные алкенильные группы содержат в цепи от 2 до 12 атомов углерода, а более предпочтительные содержат в цепи от 2 до 4 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этинил, пропинил, 2-бутинил, 3-метилбутинил, н-пентинил и децинил.

"Арил" означает ароматическую моно- или бициклическую кольцевую систему, включающую от примерно 6 до примерно 14 атомов углерода, предпочтительно - от примерно 6 до примерно 10 атомов углерода. Неограничивающие примеры подходящих арильных групп включают фенил, нафтил, инденил, тетрагидронафтил, инданил, антраценил, флуоренил и т. п.

"Арилалкил" означает арилалкильную группу, в которой арильные и алкильные группы являются такими, как определено. Неограничивающие примеры подходящих арилалкильных групп включают бензил, фенетил и нафталинеитметил. Связь с основным фрагментом осуществляется через алкильную группу.

"Циклоалкил" означает неароматическую циклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов углерода и от 1 до 3 циклов, предпочтительно - от 5 до 10 атомов углерода. Предпочтительные циклоалкильные кольца содержат в цикле от 5 до 7 атомов. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, норборнил, адамантил и т. п.

"Циклоалкилалкил" означает циклоалкильную группу, присоединенную к основному фрагменту через алкильную группу. Неограничивающие примеры включают циклопропилметил, циклогексилметил и т. п.

"Циклоалкенил" означает неароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно - от 5 до 10 атомов углерода, которая содержит, по крайней мере, одну двойную углерод-углеродную связь. Предпочтительные циклоалкенильные кольца содержат в цикле от 5 до 7 атомов. Неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, норборненил и т. п.

"Галоген" означает фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительными являются фтор, хлор и бром, а более предпочтительными являются фтор и хлор.

"Галогеналкил" означает алкильную группу, определенную выше, в которой один или большее количество атомов водорода алкила замещено на галоген, определенный выше.

"Гетероцикл" или "гетероциклический" означает неароматическую насыщенную моноциклическую или полициклическую кольцевую систему, содержащую в цикле от 3 до 10 атомов углерода, предпочтительно - от 5 до 10 атомов углерода, в которой один или большее количество атомов циклической системы представляет собой элемент, не являющийся углеродом, например, азот, кислород или серу, по отдельности или в комбинации. В циклической системе не имеется соседних атомов кислорода и/или серы. Предпочтительные гетероциклы содержат от 5 до 6 циклических атомов. Приставка аза-, окса- или тиа- перед названием гетероциклической системы означает, что в качестве циклического атома содержится, по крайней мере, один атом азота, кислорода или серы соответственно.

Атом азота или серы гетероцикла необязательно могут быть окислены в соответствующий N-оксид, S-оксид или S,S-диоксид. Неограничивающие примеры подходящих моноциклических гетероциклических колец включают пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, тетрагидротиопиранил и т. п.

Термин "гетероциклическая кислотная функциональная группа" включает группы, такие как пиррольная, имидазольная, триазольная, тетразольная и т. п.

"Гетероарил" означает ароматическую моно- или полициклическую кольцевую систему, включающую от 5 до 14 циклических атомов, предпочтительно - от 5 до примерно 10 циклических атомов, в которой один или большее количество атомов циклической системы представляет собой элемент, не являющийся углеродом, например, азот, кислород или серу, по отдельности или в комбинации. Предпочтительные гетероарилы содержат от 5 до 6 циклических атомов. Приставка аза-, окса- или тиа- перед названием гетероциклической системы означает, что в качестве циклического атома содержится, по крайней мере, один атом азота, кислорода или серы соответственно. Атом азота гетероарила необязательно может быть окислен в соответствующий N-оксид.

Неограничивающие примеры подходящих гетероариллов включают пиридил, пиразинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, тиазолил, пиразолил, фуразанил, пирролил, пиразолил, триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пиразинил, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил, имидазо[1,2-а]пиридинил, имидазо[2,1-б]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиенил, хинолинил, имидазолил, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидил, пирролопиридил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, бензотиазолил и т. п.

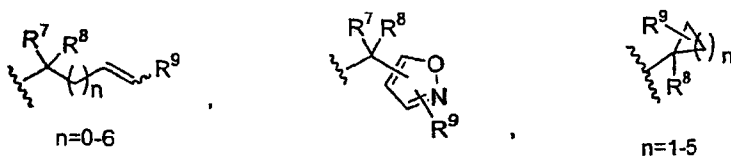
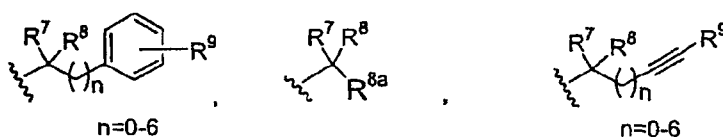
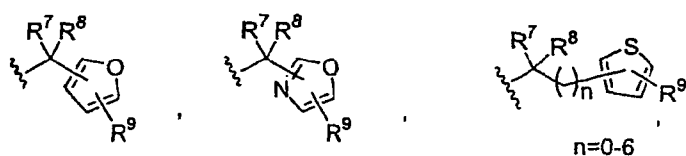
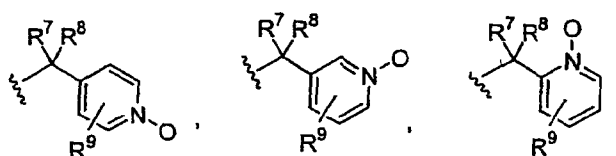
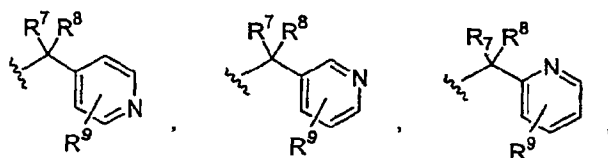
"Гетероарилалкил" означает гетероарилалкильную группу, в которой связь с основным фрагментом осуществляется через алкильную группу.

N-Окисды могут образовываться по третичным атомам азота, содержащимся в заместителе R, или по атому =N-, содержащемуся в гетероарильном циклическом заместителе и они включены в число соединений формулы I.

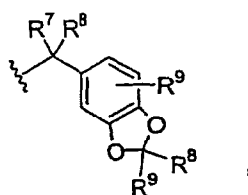
Термин "пролекарственная форма" при использовании в настоящем изобретении означает соединения, которые *in vivo* быстро превращаются в исходное соединение указанной выше формулы, например, вследствие гидролиза в крови. Подробное обсуждение приведено в работе T. Higuchi и V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в работе Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association и Pergamon Press, 1987, которые включены в настоящее изобретение путем ссылки.

При использовании в настоящем изобретении подразумевается, что термин "композиция" охватывает продукт, включающий указанные компоненты в указанных количествах, а также любой продукт, который получается, прямо или косвенно, из комбинации указанных компонентов в указанных количествах. Кроме того, "Bn" означает бензил.

В предпочтительной группе соединений формулы (I), А выбран из группы, включающей:



и



где

45 R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H, незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арилалкил, незамещенный или замещенный гетероарилалкил,

50

незамещенный или замещенный циклоалкил, незамещенный или замещенный циклоалкилалкил, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, фторалкил, алкинил, алкенил и циклоалкенил, где указанные заместители в указанных замещенных группах R^7 и R^8 выбраны из группы, включающей:

a) цианогруппу,

b) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,

c) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

d) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

e) $-\text{NO}_2$,

f) $-\text{CF}_3$,

g) $-\text{OR}^{13}$,

h) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

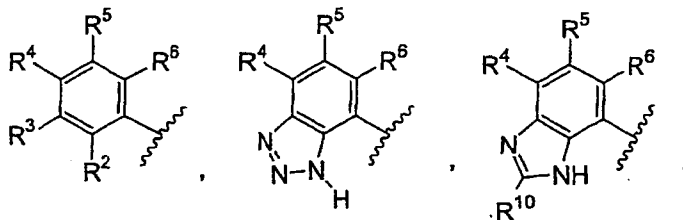
i) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{13}$,

j) $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, и

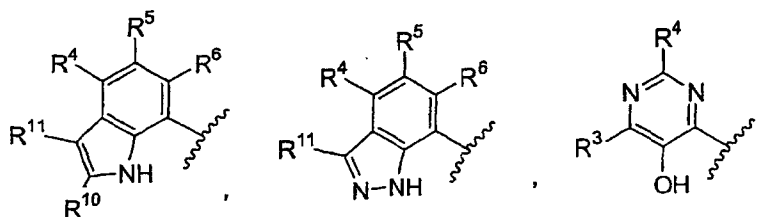
k) галоген; и

В выбран из группы, включающей:

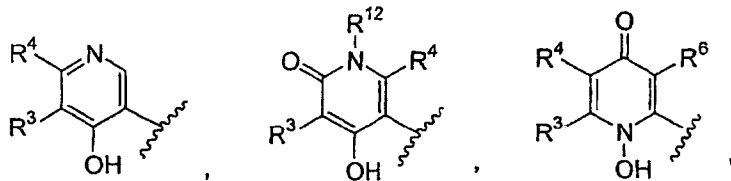
5



10

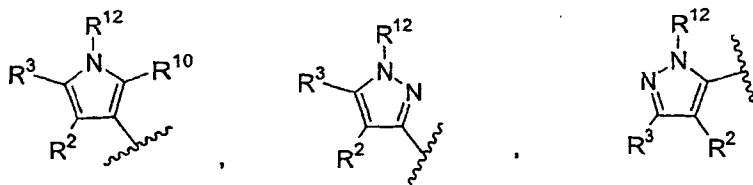


15



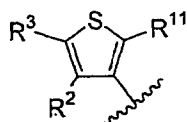
20

25



30

и



35

где группы от R^2 до R^6 и от R^{10} до R^{14} являются такими, как определено выше.

40

Более предпочтительно, если

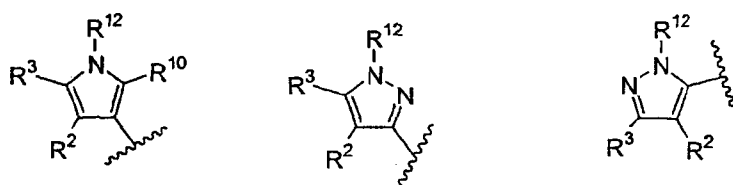
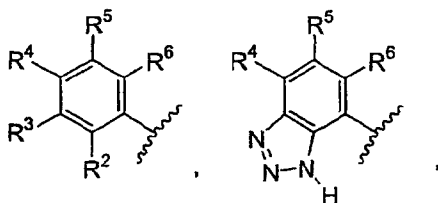
45

R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, фторалкил, такой как $-\text{CF}_3$ и $-\text{CF}_2\text{CH}_3$; циклоалкил и циклоалкилалкил такие как, например, метил, этил, трет-бутил, изопропил, циклопропил, циклопропилметил и циклогексил, и

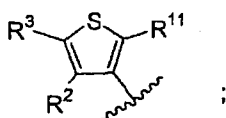
50

R^9 являются одинаковыми или разными и представляют собой 1 - 3 фрагмента, которые выбраны из группы, включающей H, галоген, алкил, циклоалкил, $-\text{CF}_3$, цианогруппу, $-\text{OCH}_3$ и $-\text{NO}_2$;

В выбран из группы, включающей



и



где

R^2 означает H, OH, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$ или $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$;

R^3 означает $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NO}_2$, цианогруппу, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$ или $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$;

R^4 означает H, $-\text{NO}_2$, цианогруппу, $-\text{CH}_3$, галоген или $-\text{CF}_3$;

R^5 означает H, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, галоген или цианогруппу;

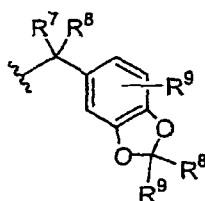
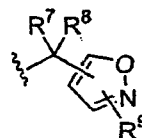
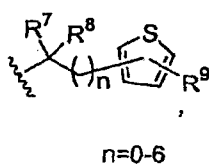
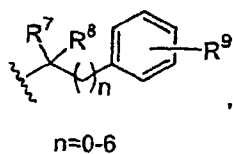
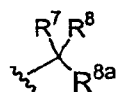
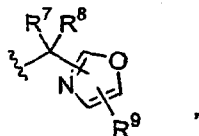
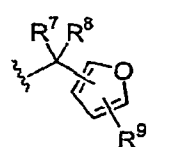
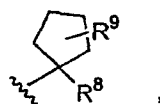
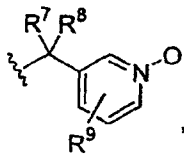
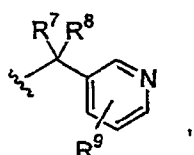
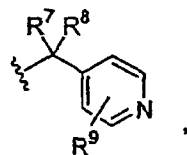
R^6 означает H, алкил или $-\text{CF}_3$;

R^{10} и R^{11} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{COR}^{13}$, $-\text{OR}^{13}$ и цианогруппу;

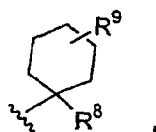
R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей метил, этил и изопропил; или

R^{13} и R^{14} совместно с атомом азота, к которому они присоединены в группах $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ предпочтительно образуют незамещенное или замещенное 3- - 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, S или NR^{18} , где R^{18} выбран из группы, включающей H, алкил, арил, гетероарил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{19}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$, wherein R^{19} и R^{20} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей алкил, арил и гетероарил, где заместители в замещенных циклизированных R^{13} и R^{14} группах являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей от 1 до 3 групп алкил, арил, гидроксил, гидроксиалкил, алкоксил, алкоксиалкил, арилалкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, аминогруппу, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{15}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ и галоген, и где R^{15} и R^{16} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил и гетероарил;

Еще более предпочтительно, если A выбран из группы, включающей:



и



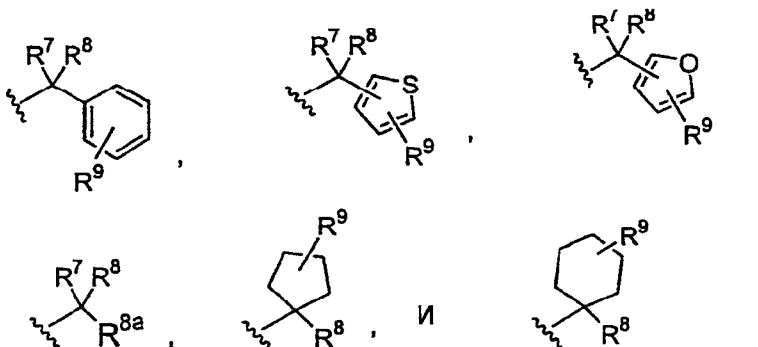
где

R^7 означает H, фторалкил, алкил или циклоалкил;

R^8 означает H, алкил, $-CF_2CH_3$ или $-CF_3$;

R^9 означает H, F, Cl, Br, алкил или $-CF_3$.

Еще более предпочтительно, если А выбран из группы, включающей



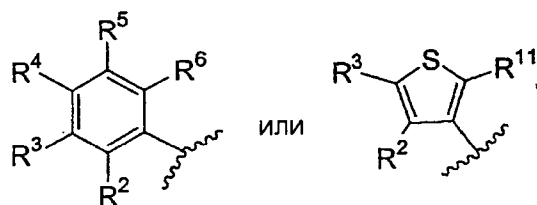
где

15 R⁷ означает H, -CF₃, -CF₂CH₃, метил, этил, изопропил, циклопропил или трет-бутил;

20 R⁸ означает H;

R⁹ означает H, F, Cl, Br, алкил или -CF₃, и

25 В означает:



где:

40 R² означает H, OH, -NHC(O)R¹³ или -NH₂SO₂R¹³;

45 R³ означает -SO₂NR¹³R¹⁴, -NO₂, цианогруппу, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO₂R¹³ или -C(O)OR¹³;

R⁴ означает H, -NO₂, цианогруппу, -CH₃ или -CF₃;

R^5 означает H, $-CF_3$, $-NO_2$, галоген или цианогруппу; и

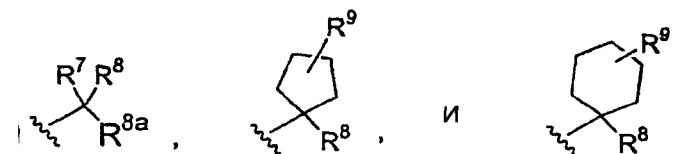
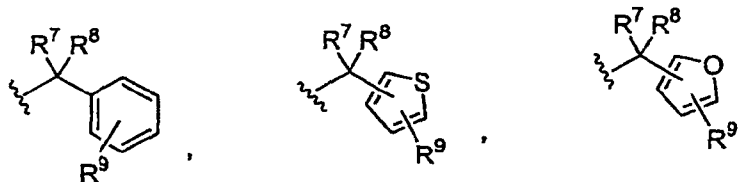
R^6 означает H, алкил или $-CF_3$;

R^{11} означает H, галоген или алкил; и

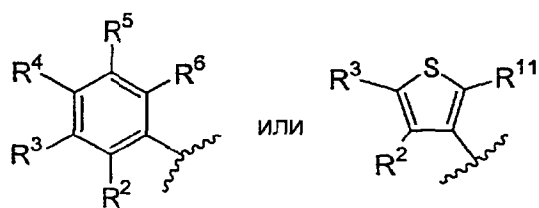
R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными и независимо означают метил, этил или изопропил; или

R^{13} и R^{14} совместно с атомом азота, к которому они присоединены в группах - $NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, - $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHCO_2NR^{13}R^{14}$ предпочтительно образуют незамещенное или замещенное 3- - 7-членное насыщенное гетероциклическое кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей O, S и NR^{18} , где R^{18} выбран из группы, включающей H, алкил, арил, гетероарил, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ и $-C(O)NR^{19}R^{20}$, где R^{19} и R^{20} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей алкил, арил и гетероарил, где заместители в замещенных циклизированных R^{13} и R^{14} группах являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей от 1 до 3 групп алкил, арил, гидроксил, гидроксиалкил, алкоксил, алкоксиалкил, арилалкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, аминогруппу, - $C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$ и галоген, и где R^{15} и R^{16} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил и гетероарил;

Еще более предпочтительно, если A выбран из группы, включающей



и В означает:



где:

R^2 означает H, OH, $-NHC(O)R^{13}$ или $-NHSO_2R^{13}$;

R^3 означает $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NO_2$ или цианогруппу;

R^4 означает H, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ или цианогруппу,

R^5 означает H, галоген, $-NO_2$, цианогруппу или $-CF_3$;

R^6 означает H, $-CF_3$ или алкил,

R^7 означает H, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, метил, этил, изопропил, циклопропил или трет-бутил;

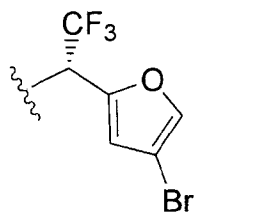
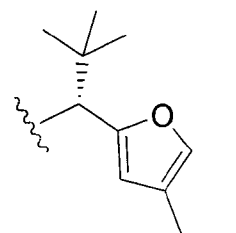
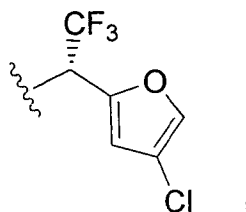
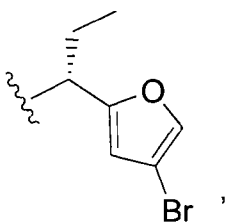
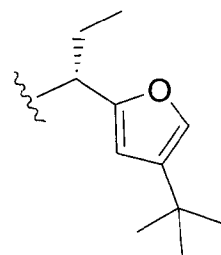
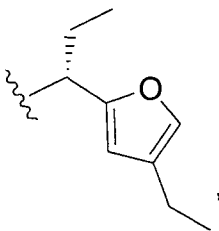
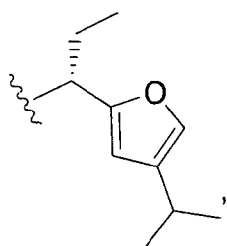
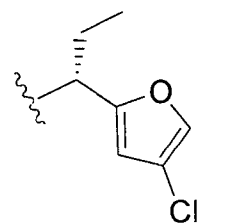
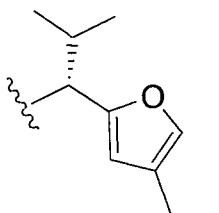
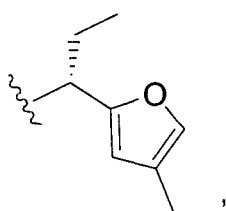
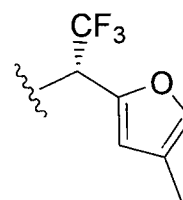
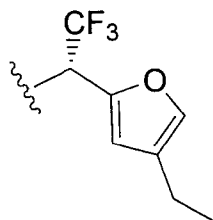
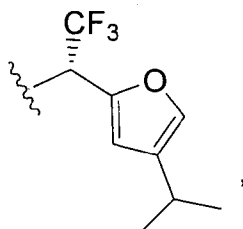
R^8 означает H;

R^9 означает H, F, Cl, Br, алкил, циклоалкил или $-CF_3$;

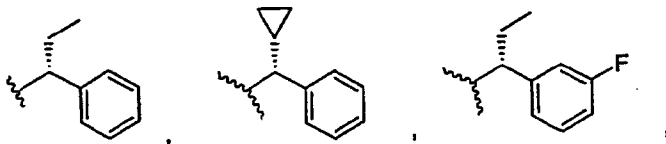
R^{11} означает H, галоген или алкил; и

R^{13} и R^{14} независимо означают метил или этил.

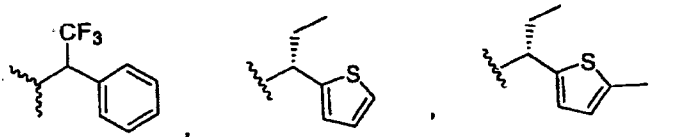
Наиболее предпочтительно, если A выбран из группы, включающей



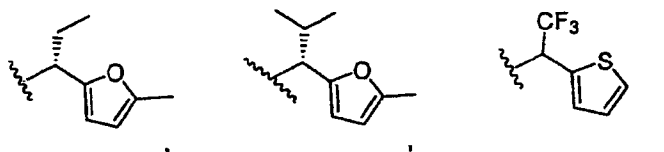
5



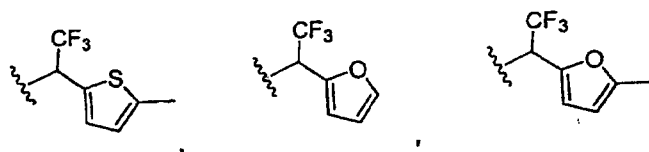
10



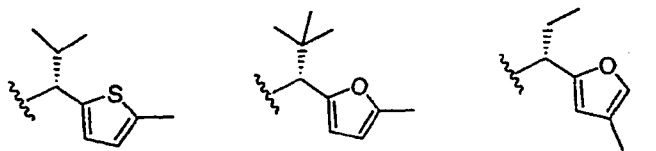
15



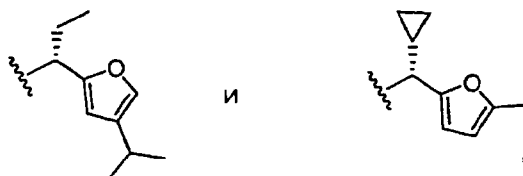
20



25



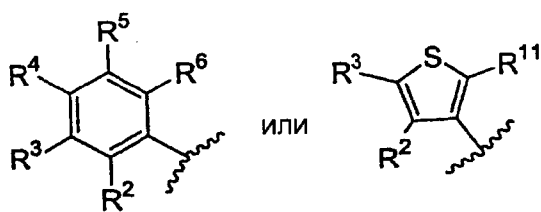
30



35

и В означает

40



45

50

где

R^2 означает $-\text{OH}$;

R^3 означает $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ или $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 означает H , $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$;

R^5 означает H или цианогруппу;

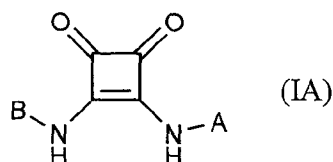
R^6 означает H , $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$;

R^{11} означает H , и

R^{13} и R^{14} означают метил.

Типичные варианты осуществления настоящего изобретения описаны ниже. Для ссылок эти варианты осуществления пронумерованы.

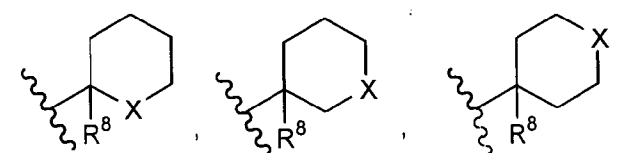
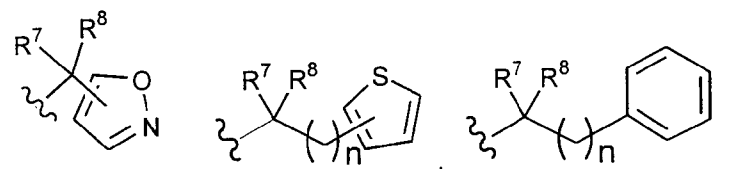
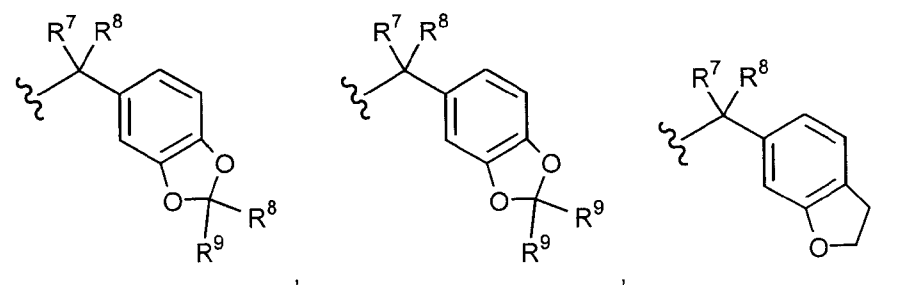
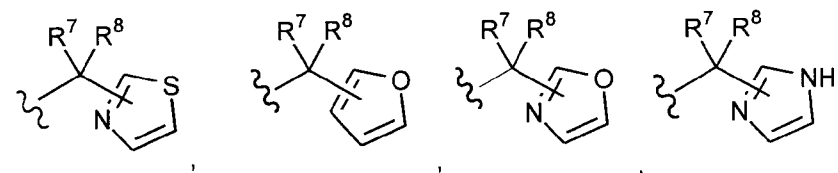
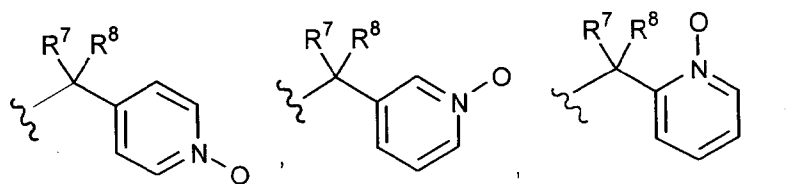
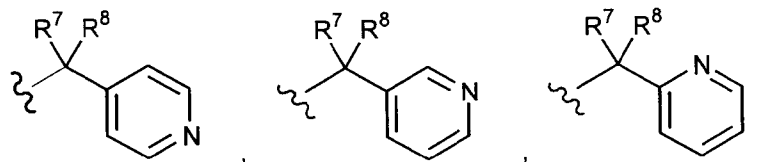
Вариант осуществления № 1 относится к способам лечения, описанным выше, с использованием соединений формулы I, за тем исключением, что используются соединения формулы IA:



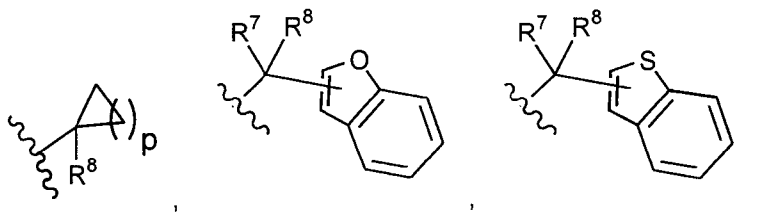
и их фармацевтически приемлемые соли (например, натриевая или кальциевая соль) и их сольваты, где:

A выбран из группы, включающей:

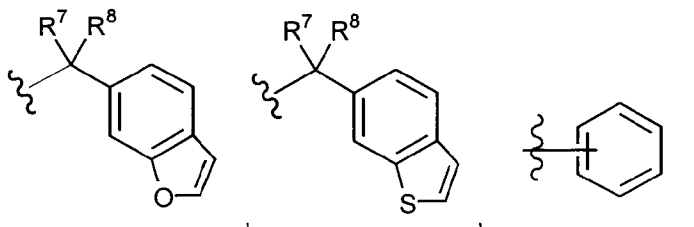
(1)



5



10



15

20

25

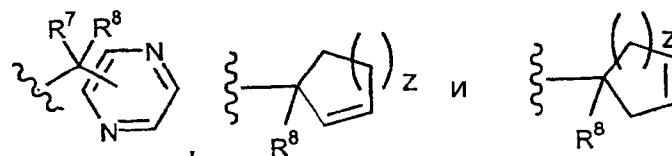
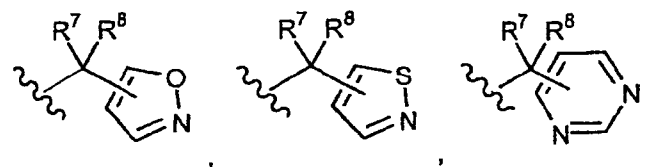
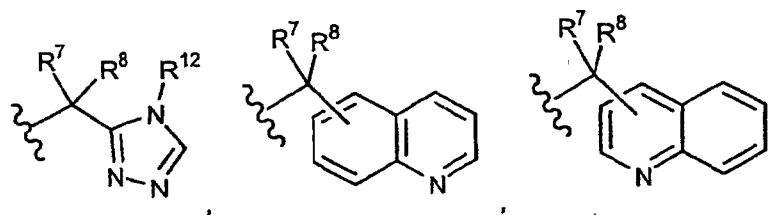
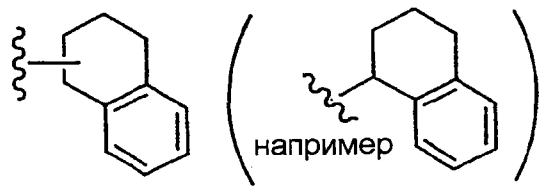
30

35

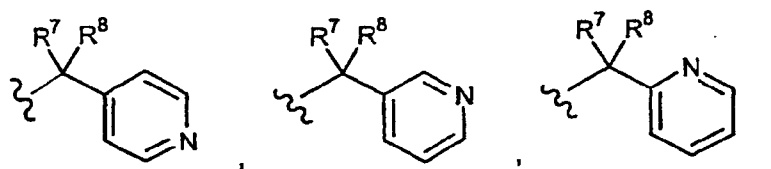
40

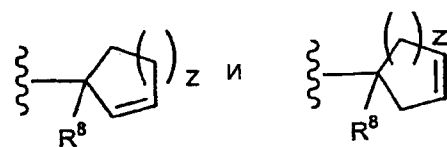
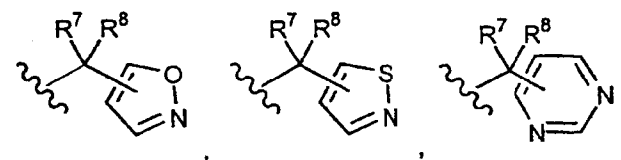
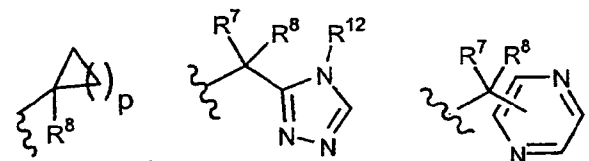
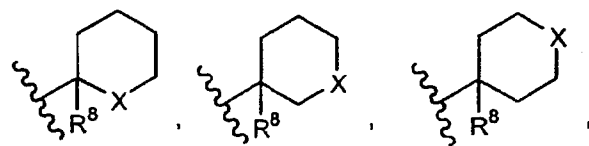
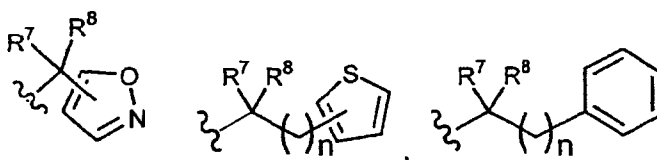
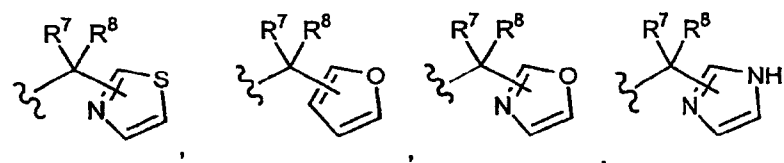
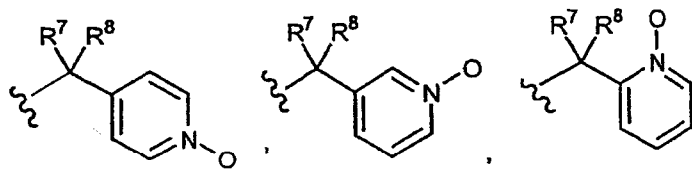
45

50



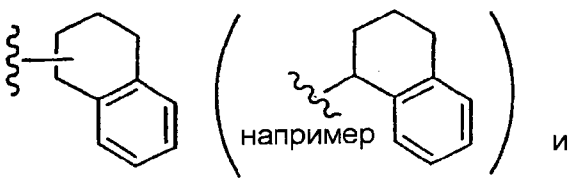
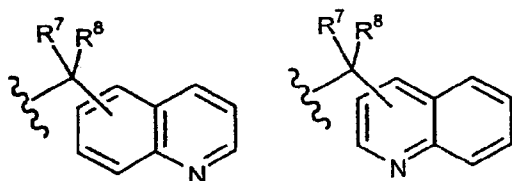
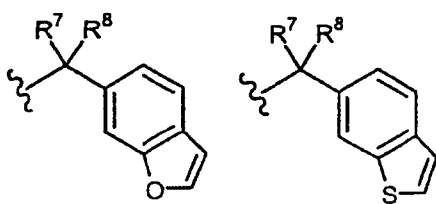
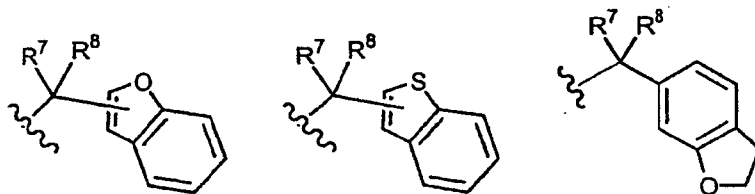
(2)





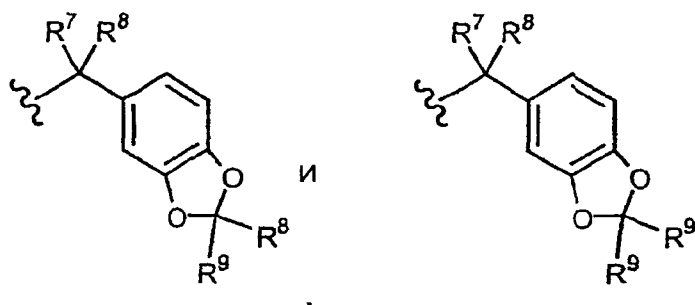
где каждый из приведенных выше циклов указанных групп А содержит от 1 до 6 заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей:

(3)



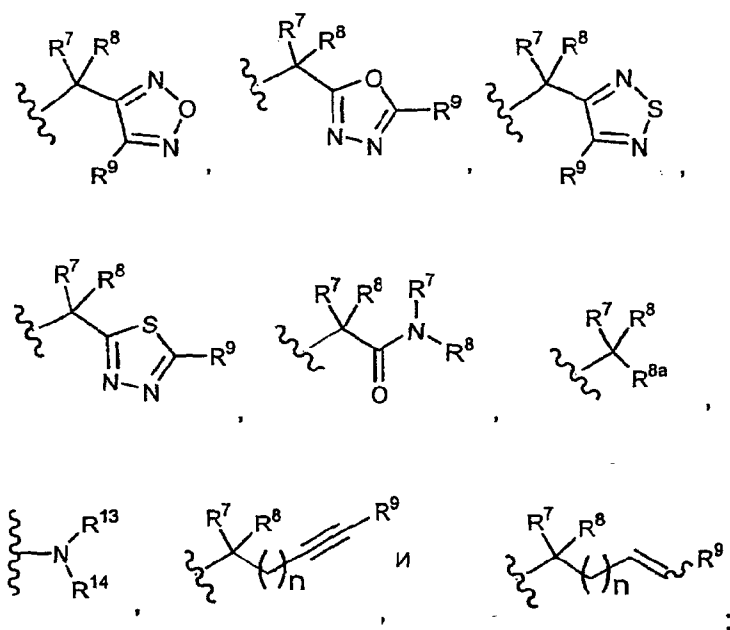
где один или оба приведенные выше цикла указанных групп А содержит от 1 до 6 заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей:
группы R⁹;

(4)



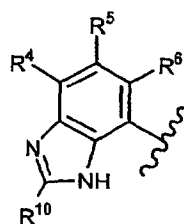
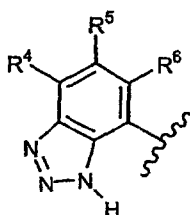
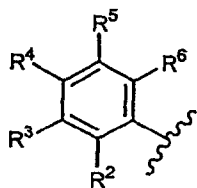
где приведенные выше фенильные циклы указанных групп А содержат от 1 до 3 заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей:
группы R⁹; и

(5)

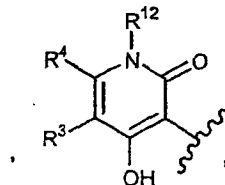
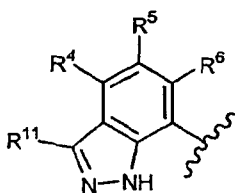
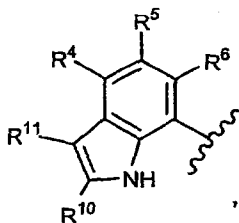


В выбран из группы, включающей

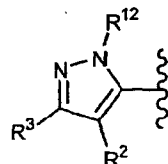
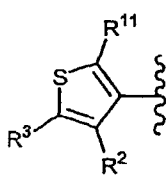
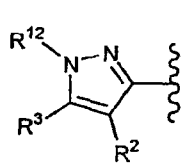
5



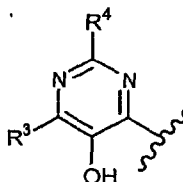
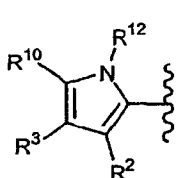
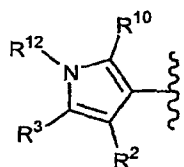
10



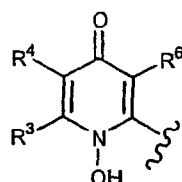
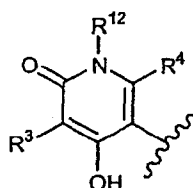
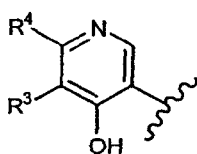
15



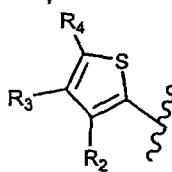
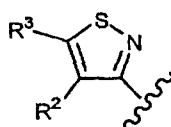
20



25



30



35

и

40

п равно от 0 до 6; р равно от 1 до 5; X означает O, NH или S; Z равно от 1 до 3;

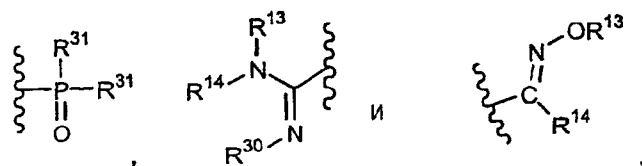
45

R^2 выбран из группы, включающей: водород, OH, $-C(O)OH$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHCO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHCO_2R^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NHO R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OH$, $-S(O_2)OH$, $-OC(O)R^{13}$, незамещенную гетероциклическую кислотную функциональную группу и замещенную гетероциклическую кислотную

50

функциональную группу; где в указанной замещенной кислотной
гетероциклической функциональной группе имеется от 1 до 6 заместителей и
каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ;

R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, включающей: водород, цианогруппу,
галоген, алкил, алкоксил, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, -
 $C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, незамещенный
или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил,



где в указанной замещенной арильной группе имеется от 1 до 6 заместителей и
каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ; и в
указанной замещенной гетероарильной группе имеется от 1 до 6 заместителей и
каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ;

R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы,
включающей водород, галоген, алкил, алкоксил, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, -
 $C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, цианогруппу,
незамещенную или замещенную арильную группу и незамещенную или
замещенную гетероарильную группу; где в указанной замещенной арильной
группе имеется от 1 до 6 заместителей и каждый заместитель независимо
выбран из группы, включающей: группы R^9 ; в указанной замещенной
гетероарильной группе имеется от 1 до 6 заместителей и каждый заместитель
независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ; и где в указанной
замещенной гетероарильной группе имеется от 1 до 6 заместителей и каждый
заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ;

R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, включающей: H, незамещенный или
замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или

замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арилалкил, незамещенный или замещенный гетероарилалкил, незамещенный или замещенный циклоалкил, незамещенный или замещенный циклоалкилалкил, -
 CO_2R^{13} , $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, алкинил, алкенил и циклоалкенил; и где в указанных замещенных группах R^7 и R^8 имеется один или большее количество (например, от 1 до 6) заместителей и каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей:

- a) галоген,
- b) $-\text{CF}_3$,
- c) $-\text{COR}^{13}$,
- d) $-\text{OR}^{13}$,
- e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- f) $-\text{NO}_2$,
- g) $-\text{CN}$,
- h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- i) $-\text{Si}(\text{алкил})_3$, где каждый алкил выбран независимо,
- j) $-\text{Si}(\text{арил})_3$, где каждый алкил выбран независимо,
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, где каждый R^{13} выбран независимо,
- l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$,
- q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, и
- s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$.

(фторалкил является неограничивающим примером алкильных групп, которые содержат галоген в качестве заместителя);

R^{8a} выбран из группы, включающей: водород, алкил, циклоалкил и циклоалкилалкил;

все R^9 независимо выбраны из группы, включающей:

a) $-R^{13}$,

b) галоген,

c) $-CF_3$,

d) $-COR^{13}$,

e) $-OR^{13}$,

f) $-NR^{13}R^{14}$,

g) $-NO_2$,

h) $-CN$,

i) $-SO_2R^{13}$,

j) $-SO_2NR^{13}R^{14}$,

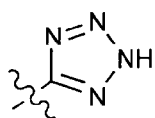
k) $-NR^{13}COR^{14}$,

l) $-CONR^{13}R^{14}$,

m) $-NR^{13}CO_2R^{14}$,

n) $-CO_2R^{13}$,

o)



p) алкил, содержащий в качестве заместителей одну или большее количество (например, одну) группу $-OH$ (например, $-(CH_2)_qOH$, где q равно 1 - 6, обычно от 1 до 2, а предпочтительно - 1),

q) алкил, содержащий в качестве заместителей одну или большее количество (например, одну) группу $-NR^{13}R^{14}$ (например, $-(CH_2)_qNR^{13}R^{14}$, где q равно 1 - 6, обычно от 1 до 2, а предпочтительно - 1), и

r) $-N(R^{13})SO_2R^{14}$ (например, R^{13} означает H и R^{14} означает алкил, такой как метил);

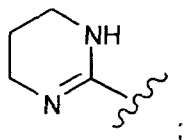
все R^{10} и R^{11} независимо выбраны из группы, включающей водород, алкил (например, от C_1 до C_6 , такой как метил), галоген, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OH$, $-C(O)OR^{13}$, $-SH$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-SO_2R^{13}$, $-NHC(O)R^{13}$, $-NHCO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHCO_2R^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, $-OC(O)R^{13}$ и цианогруппу;

R^{12} выбран из группы, включающей: водород, $-C(O)OR^{13}$, незамещенную или замещенную арильную, незамещенную или замещенную гетероарильную, незамещенный или замещенный арилалкил, незамещенную или замещенную циклоалкилалкильную, незамещенную или замещенную алкильную, незамещенную или замещенную циклоалкильную и незамещенную или замещенную гетероарилалкильную группу; где в замещенных группах R^{12} имеется от 1 до 6 заместителей и каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ;

все R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, включающей: H, незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арилалкил, незамещенный или замещенный гетероарилалкил, незамещенный или замещенный циклоалкил, незамещенный или замещенный циклоалкилалкил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный фторалкил и незамещенный или замещенный гетероциклоалкилалкил (где "гетероциклоалкил" означает гетероцикл); где в указанных замещенных группах R^{13} и R^{14} имеется от 1 до 6 заместителей и каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: алкил, $-CF_3$, $-OH$, алкоксил, арил, арилалкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-N(R^{40})_2$, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ при условии, что R^{15} означает не H, галоген и $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$; или

R^{13} и R^{14} , взятые совместно с атомом азота, к которому они присоединены в группах $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_tNR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, образуют незамещенное или замещенное насыщенное гетероциклическое кольцо (предпочтительно - 3- - 7- членное гетероциклическое кольцо), указанное кольцо необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из группы, включающей: O, S и NR¹⁸; где в циклизированных группах R^{13} и R^{14} имеется от 1 до 3 заместителей (т. е. от 1 до 3 заместителей в кольце, образованном из групп R^{13} и R^{14} совместно с атомом азота, к которому они присоединены) и все заместители независимо выбраны из группы, включающей: алкил, арил, гидроксил, гидроксиалкил,

алкоксил, алкоксиалкил, арилалкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, аминогруппу, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ при условии, что R^{15} означает не H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-NHC(O)OR^{15}$, галоген и гетероциклоалкенильную группу (т. е. гетероциклическую группу, в которой имеется, по крайней мере, одна, предпочтительно одна, двойная связь в цикле, например,



все R^{15} и R^{16} независимо выбраны из группы, включающей: H, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил и гетероарил;

R^{17} выбран из группы, включающей: $-SO_2$ алкил, $-SO_2$ арил, $-SO_2$ циклоалкил и $-SO_2$ гетероарил;

R^{18} выбран из группы, включающей: H, алкил, арил, гетероарил, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ и $-C(O)NR^{19}R^{20}$;

все R^{19} и R^{20} независимо выбраны из группы, включающей: алкил, арил и гетероарил;

R^{30} выбран из группы, включающей: алкил, циклоалкил, $-CN$, $-NO_2$ и $-SO_2R^{15}$ при условии, что R^{15} означает не H;

все R^{31} независимо выбраны из группы, включающей: незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил и незамещенный или замещенный циклоалкил; де в замещенных группах R^{31} имеется от 1 до 6 заместителей и каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ;

все R^{40} независимо выбраны из группы, включающей: H, алкил и циклоалкил; и

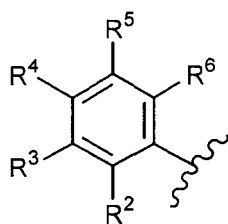
t равно 0, 1 или 2.

В варианте осуществления № 1 используется, по крайней мере, одно (например, от 1 до 3, а обычно одно) соединение формулы IA.

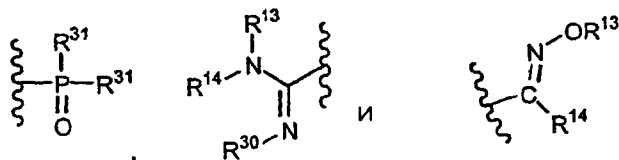
Вариант осуществления № 2 относится к использованию, по крайней мере, одного (например, от 1 до 3, а обычно 1) соединения формулы IA для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения заболеваний, описанных выше в способах лечения с использованием формулы I.

Вариант осуществления № 3 относится к соединениям формулы IA, где B выбран из группы, включающей:

(1)

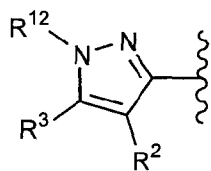


где R^3 выбран из группы, включающей: $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

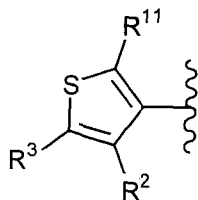


и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA;

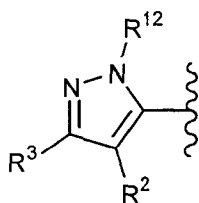
(2)



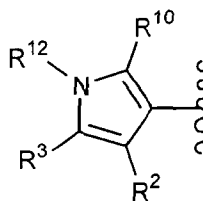
где все заместители являются такими, как определено для формулы I или IA;
(3)



где все заместители являются такими, как определено для формулы I или IA;
(4)

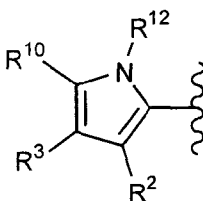


где все заместители являются такими, как определено для формулы I или IA;
(5)

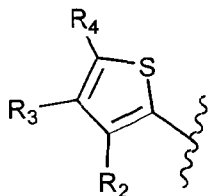


где все заместители являются такими, как определено для формулы I или IA;

(6)

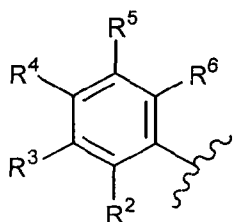


где все заместители являются такими, как определено для формулы I или IA; и
(7)

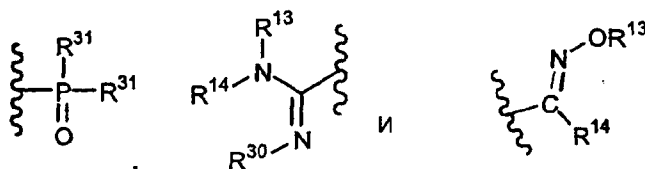


где все заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

10 Вариант осуществления № 4 относится к соединениям формулы IA, где В означает:

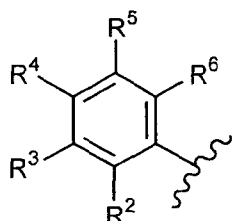


20 где R³ выбран из группы, включающей: -C(O)NR¹³R¹⁴,



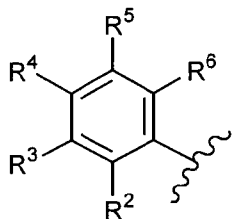
30 и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

35 Вариант осуществления № 5 относится к соединениям формулы IA, где В означает:



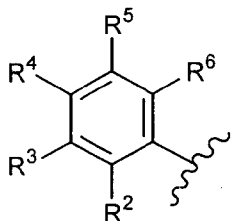
45 R³ означает -C(O)NR¹³R¹⁴ и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 6 относится к соединениям формулы IA, где В означает



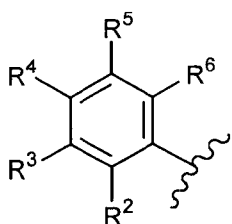
R^3 означает $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными алкильными группами и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 7 относится к соединениям формулы IA, где В означает

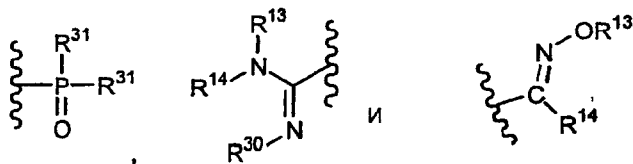


R^2 означает $-OH$, R^3 означает $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными алкильными группами и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 8 относится к соединениям формулы IA, где В означает

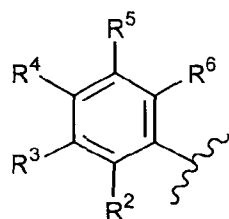


R^3 выбран из группы, включающей:

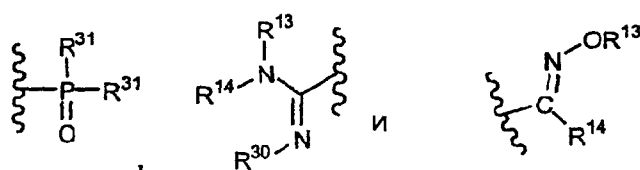


и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 9 относится к соединениям формулы IA, где В означает

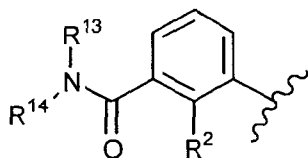


R^3 выбран из группы, включающей:



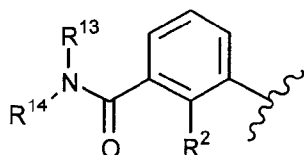
R^2 означает $-OH$ и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 10 относится к соединениям формулы IA, где В означает:



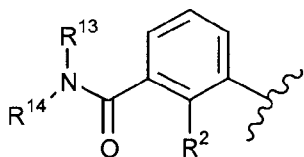
R^2 , R^{13} и R^{14} являются такими, как определено для соединений формулы I или IA, и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 11 относится к соединениям формулы IA, где В означает:



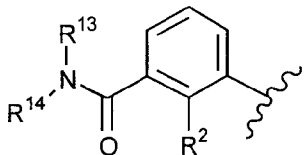
R^2 означает $-\text{OH}$, R^{13} и R^{14} являются такими, как определено для соединений формулы I или IA, и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 12 относится к соединениям формулы IA, где B означает:



R^2 являются такими, как определено для соединений формулы I или IA, R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными алкильными группами и все остальные заместители являются такими, как определено для соединений формулы I или IA.

Вариант осуществления № 13 относится к соединениям формулы IA, где B означает:



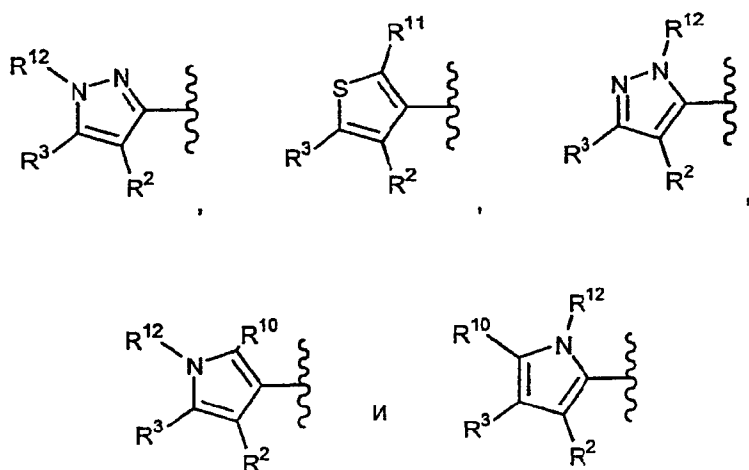
R^2 означает $-\text{OH}$, R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными алкильными группами и все остальные заместители являются такими, как определено для соединений формулы I или IA.

Вариант осуществления № 14 относится к соединениям формулы IA где B является таким, как это описано в варианте осуществления № 8, R^4 означает H, R^5 означает H, R^6 означает H и все остальные заместители являются такими, как определено для соединений формулы I или IA.

Вариант осуществления № 15 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в варианте осуществления № 9, R⁴ означает H, R⁵ означает H, R⁶ означает H и все остальные заместители являются такими, как определено для соединений формулы I или IA.

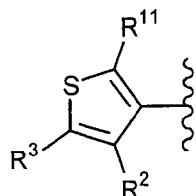
Вариант осуществления № 16 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в Вариантах осуществления №№ 6, 7, 10 и 11, за тем исключением, что все R¹³ и R¹⁴ означают метил и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 17 относится к соединениям формулы IA, где В выбран из группы, включающей:



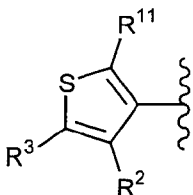
где все заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 18 настоящего изобретения относится к соединениям формулы IA, где В означает:



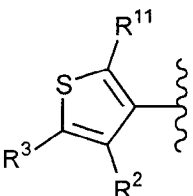
где все заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 19 относится к соединениям формулы IA, где B означает:



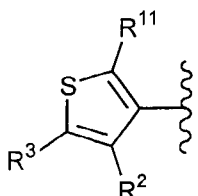
R¹¹ означает H и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 20 относится к соединениям формулы IA, где B означает:



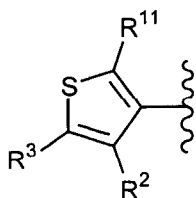
R² означает –OH и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 21 относится к соединениям формулы IA, где B означает:



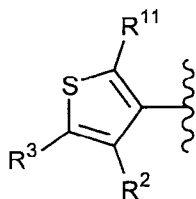
R³ означает –C(O)NR¹³R¹⁴ и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 22 относится к соединениям формулы IA, где B означает:



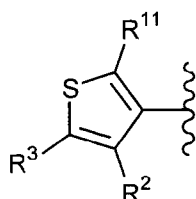
R³ означает $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (например, t равно 2) и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

10
Вариант осуществления № 23 относится к соединениям формулы IA, где B означает:



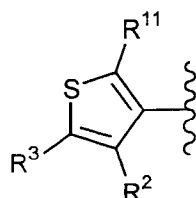
20
R² означает $-OH$, R³ означает $-C(O)NR^{13}R^{14}$ и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

25
Вариант осуществления № 24 настоящего изобретения относится к соединениям формулы IA, где B означает:



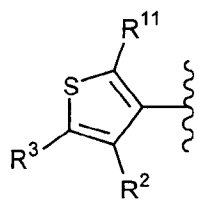
35
R² означает $-OH$ и R³ означает $-S(O)_tNR^{13}R^{14}$ (например, t равно 2) и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

40
Вариант осуществления № 25 относится к соединениям формулы IA, где B означает:



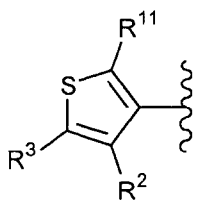
50
R² означает $-OH$, R³ означает $-C(O)NR^{13}R^{14}$, R¹¹ означает H и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 26 относится к соединениям формулы IA, где В означает:



10 R² означает –OH, R³ означает –S(O)_tNR¹³R¹⁴ (например, t равно 2), R¹¹ означает H и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

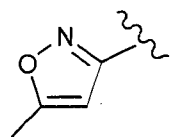
15 Вариант осуществления № 27 относится к соединениям формулы IA, где В означает:



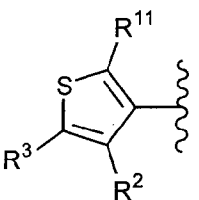
25 R² означает –OH, R³ означает –C(O)NR¹³R¹⁴, R¹¹ означает H и R¹³ и R¹⁴ независимо выбраны из группы, включающей: алкил, незамещенный гетероарил и замещенный гетероарил, и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA. Обычно один из R¹³ или R¹⁴ означает алкил (например, метил).

30

Примером замещенной гетероарильной группы является

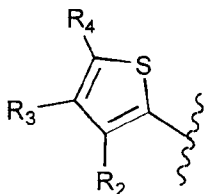


40 Вариант осуществления № 28 относится к соединениям формулы IA, где В означает:



R^2 означает $-\text{OH}$, R^3 означает $-\text{S(O)}_t\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$ (например, t равно 2), R^{11} означает H и R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или алкильной группой (например, метильной), и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

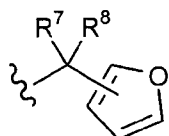
Вариант осуществления № 29 относится к соединениям формулы IA, где В означает:



и все заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

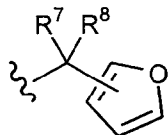
Вариант осуществления № 30 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 29, и А является таким, как определено выше для всех предпочтительных значений А в формуле I, или А является таким, как это описано для формулы IA.

Вариант осуществления № 31 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 29, и А означает:



где фурановое кольцо является замещенным или незамещенным, как это описано в определении А для формулы I или IA, и все заместители являются такими, как определено для формулы IA.

Вариант осуществления № 32 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в любом из Вариантов осуществления №№ от 3 до 29, и А означает



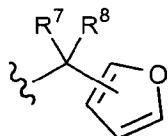
5

где фурановое кольцо является замещенным и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

10

Вариант осуществления № 33 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 29, и А означает

15



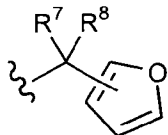
20

где фурановое кольцо содержит в качестве заместителя, по крайней мере, одну (например, от 1 до 3, или от 1 до 2) алкильную группу и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

25

Вариант осуществления № 34 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 29, А означает

30



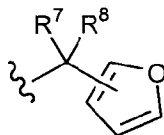
35

где фурановое кольцо содержит в качестве заместителя одну алкильную группу и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

40

Вариант осуществления № 35 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 29, и А означает

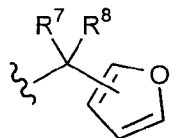
45



50

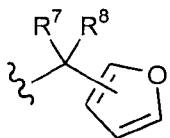
где фурановое кольцо содержит в качестве заместителя, по крайней мере, одну алкильную группу от C₁ до C₃ (например, метильную или изопропильную) и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы I или IA.

Вариант осуществления № 36 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 29, и А означает



как определено в любом Варианте осуществления №№ от 31 до 35, за тем исключением, что R⁷ и R⁸ являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей: Н и алкил.

Вариант осуществления № 37 относится к соединениям формулы IA, где В является таким, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 29, и А означает



как определено в любом Варианте осуществления №№ от 31 до 35, за тем исключением, что R⁷ означает Н и R⁸ означает алкил (например, этил или трет-бутил).

Вариант осуществления № 38 относится к любому из Вариантов осуществления №№ от 3 до 37, в котором соединение формулы IA представляет собой фармацевтически приемлемую зрениа соль.

Вариант осуществления № 39 относится к любому из Вариантов осуществления №№ от 3 до 37, в котором соединение формулы IA представляет собой натриевую соль.

Вариант осуществления № 40 относится к любому из Вариантов осуществления №№ от 3 до 37, в котором соединение формулы IA представляет собой кальциевую соль.

5

Вариант осуществления № 41 относится к приемлемой с фармацевтической точки зрения соли любого типичного соединения, соответствующего настоящему изобретению.

10

Вариант осуществления № 42 относится к натриевой соли любого типичного соединения, соответствующего настоящему изобретению.

15

Вариант осуществления № 43 относится к кальциевой соли любого типичного соединения, соответствующего настоящему изобретению.

20

Вариант осуществления № 44 относится к фармацевтической композиции, включающей, по крайней мере, одно (например, от 1 до 3, а обычно 1) соединение формулы IA, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 43, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

25

Вариант осуществления № 45 относится к способу лечения любого из описанных выше заболеваний, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества (например, терапевтически эффективного количества) соединения формулы) IA, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 43. Заболеваниями, указанными в этом варианте осуществления, являются описанные в способах лечения с использованием соединений формулы I.

30

35

40

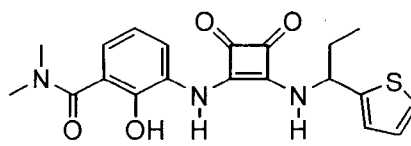
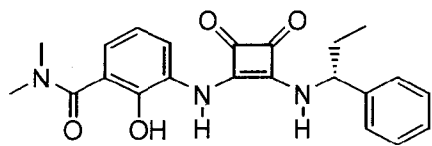
Вариант осуществления № 46 относится к применению соединения формулы IA, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 3 до 43, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения любого из описанных выше заболеваний. Заболеваниями, указанными в этом варианте осуществления, являются описанные в способах лечения с использованием соединений формулы I.

45

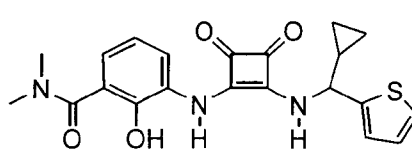
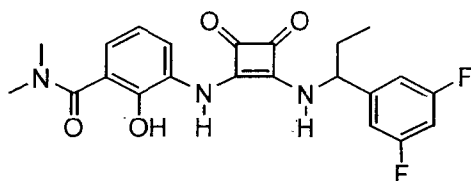
50

Типичные соединения, соответствующие настоящему изобретению, включают (без наложения ограничений):

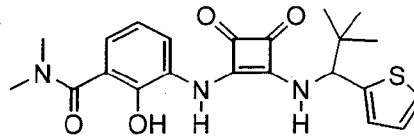
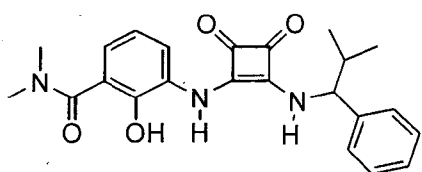
5



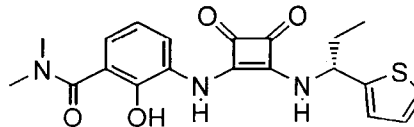
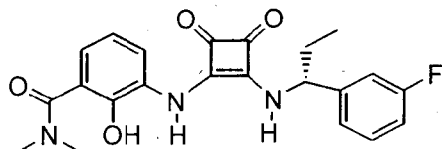
10



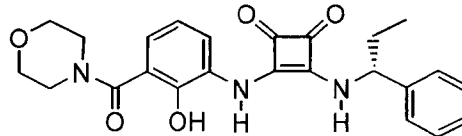
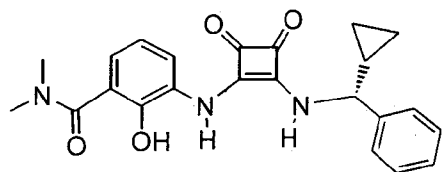
15



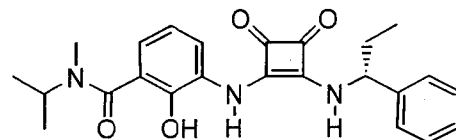
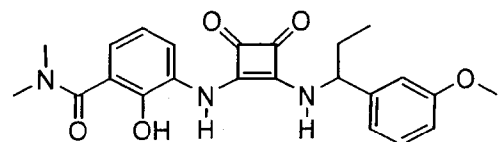
20



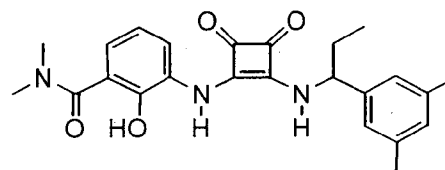
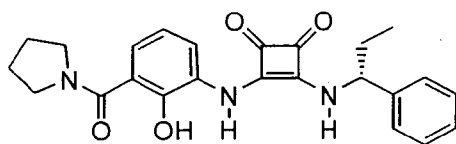
25



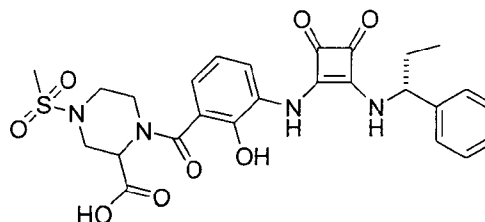
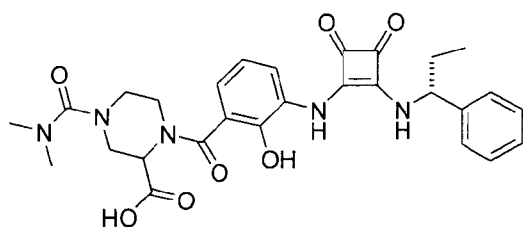
30



35



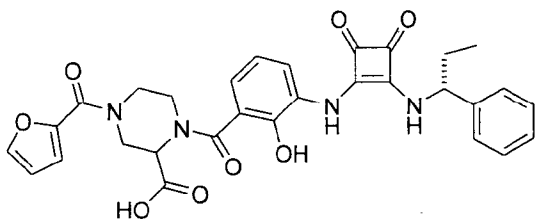
40



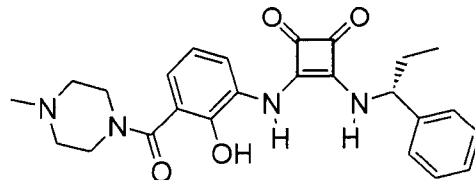
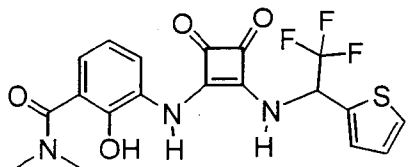
45

50

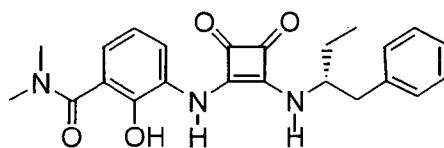
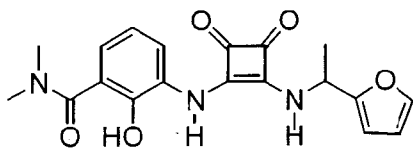
5



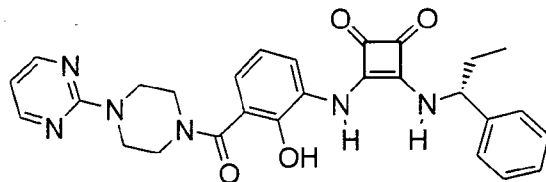
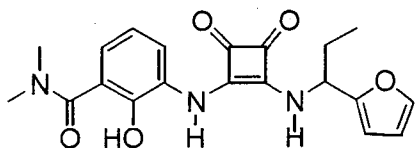
10



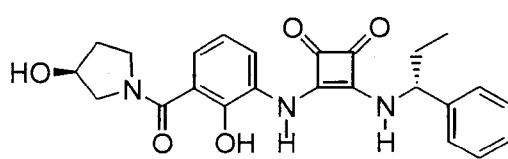
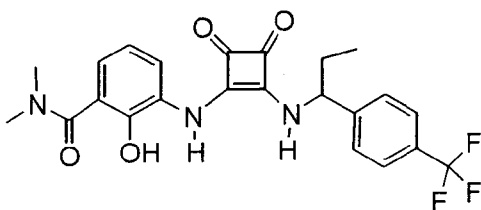
15



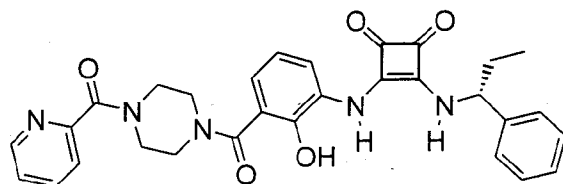
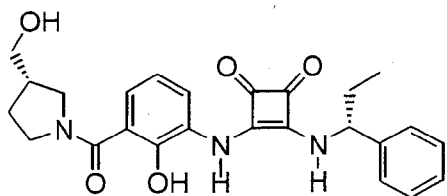
20



25

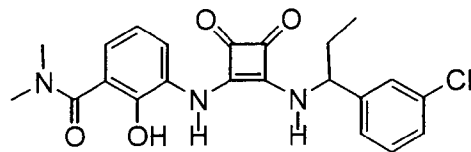
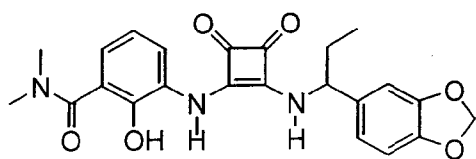


30

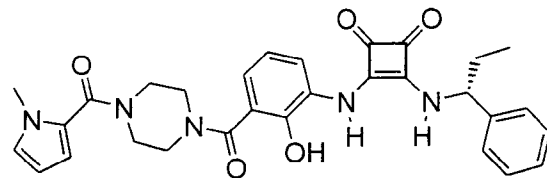
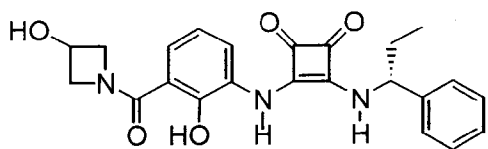


35

40

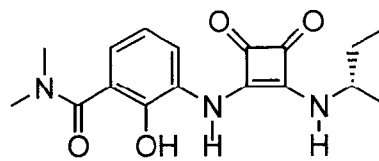
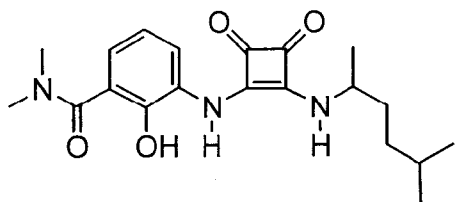


45

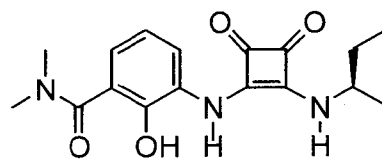
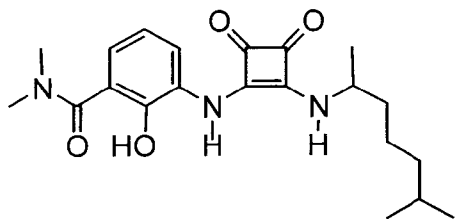


50

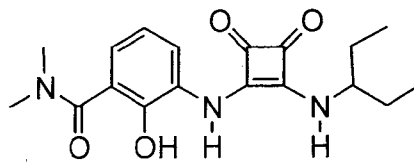
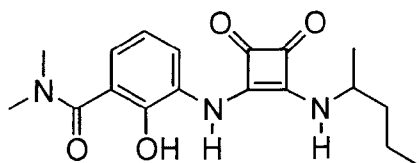
5



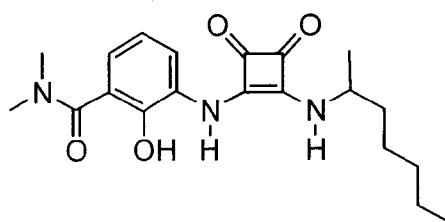
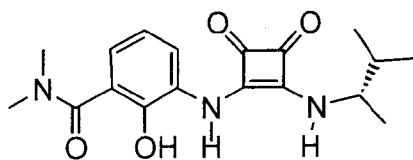
10



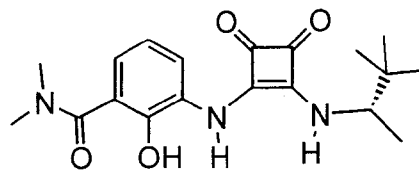
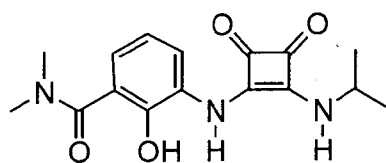
15



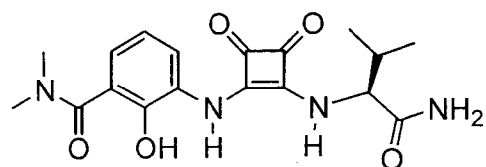
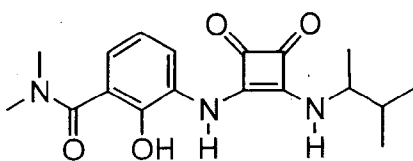
20



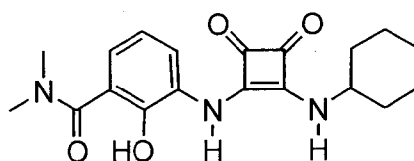
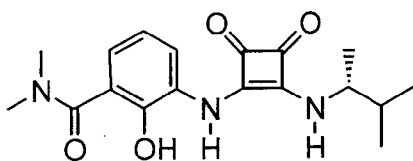
25



30



35

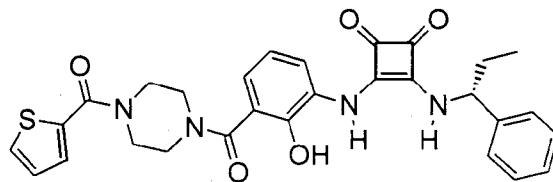
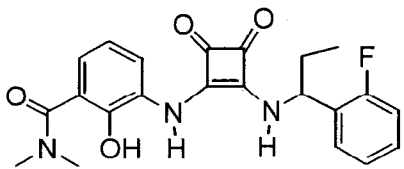


40

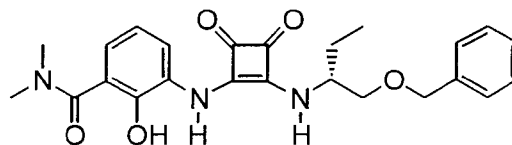
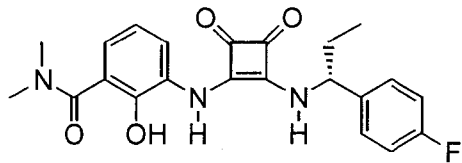
45

50

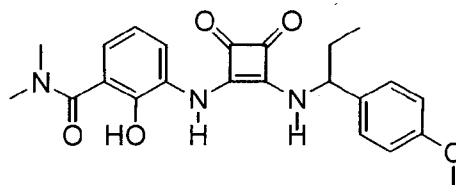
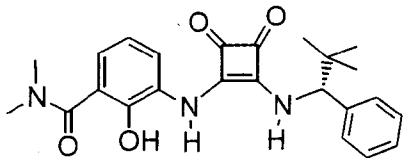
5



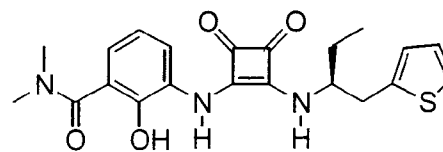
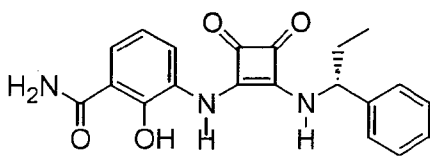
10



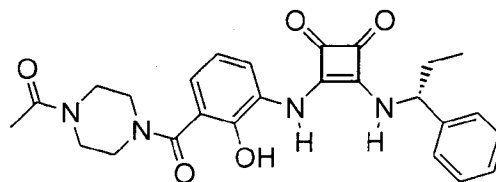
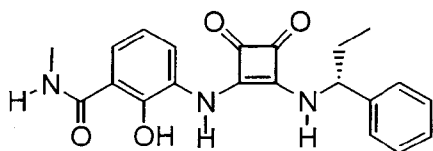
15



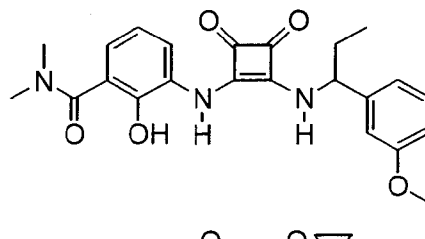
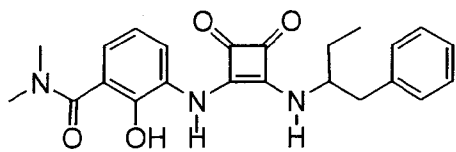
20



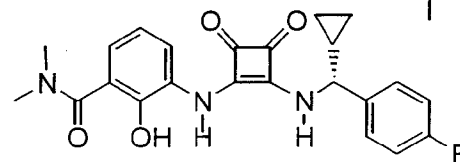
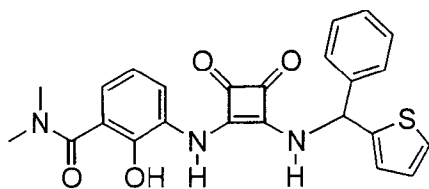
25



30



35

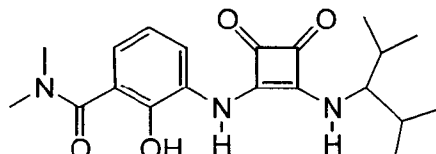
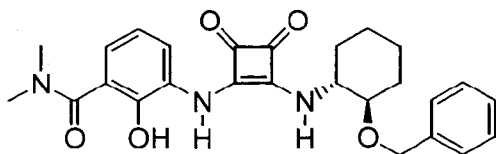


40

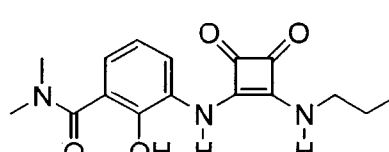
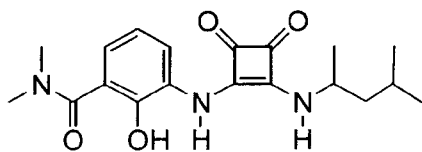
45

50

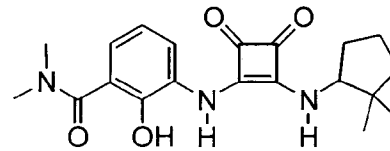
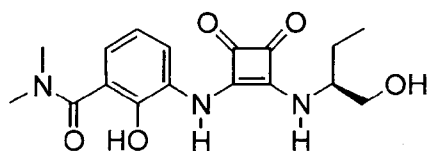
5



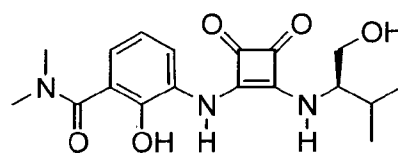
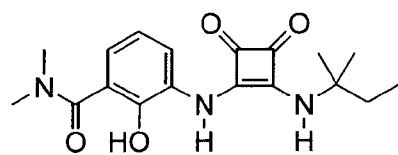
10



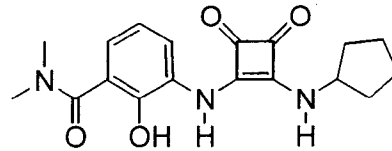
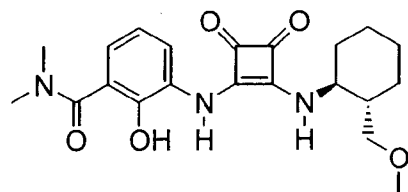
15



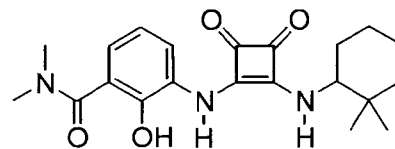
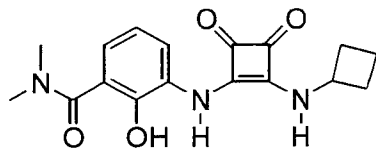
20



25



30



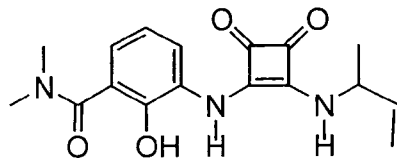
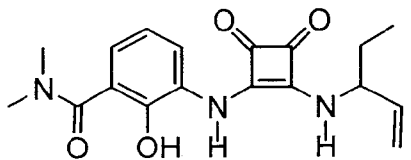
35

40

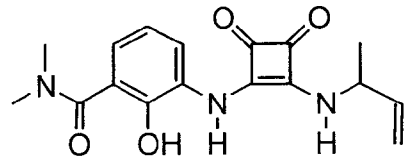
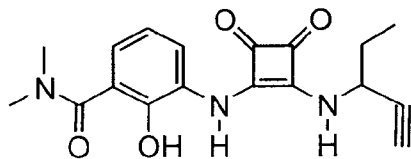
45

50

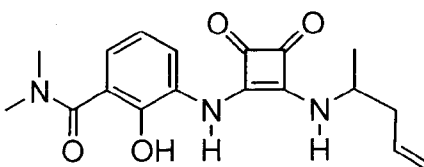
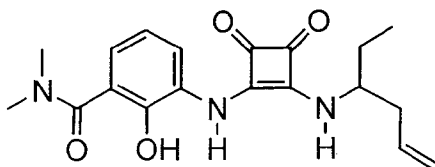
5



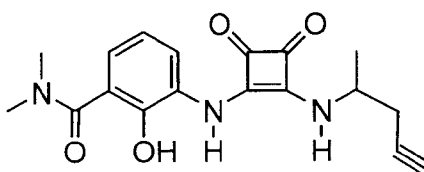
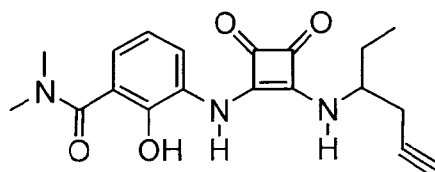
10



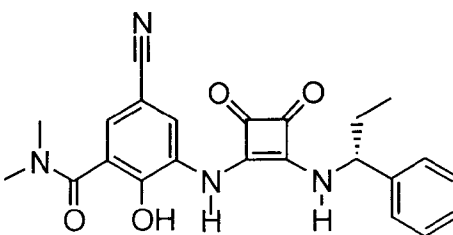
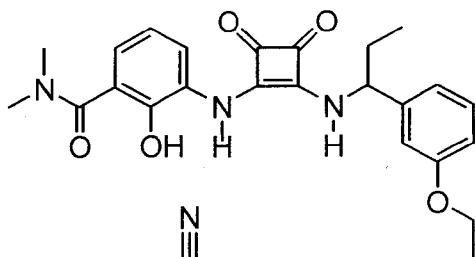
15



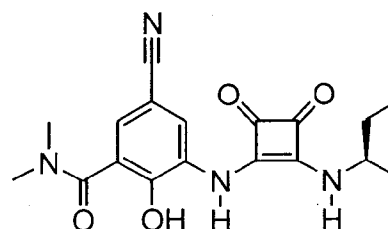
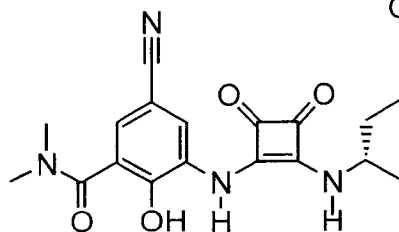
20



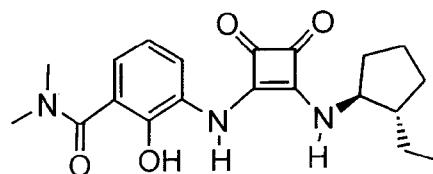
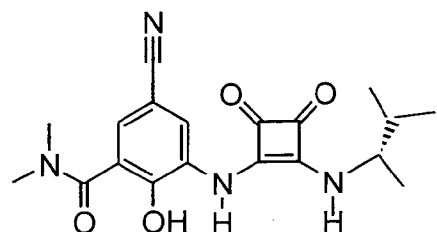
25



30



35

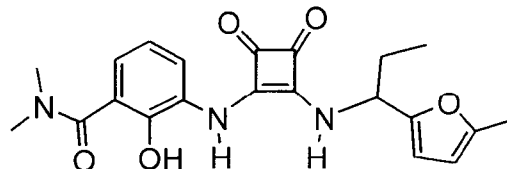
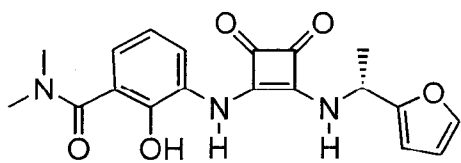


40

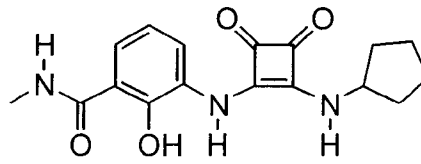
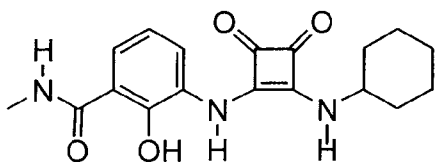
45

50

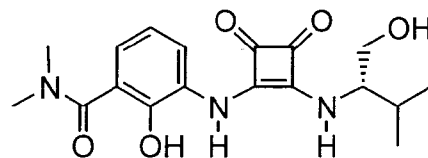
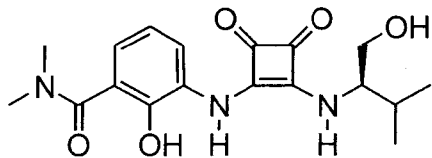
5



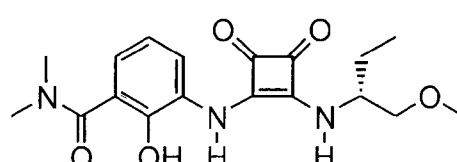
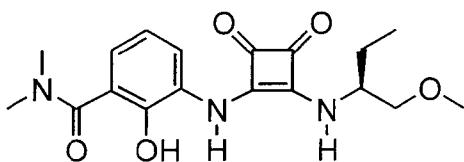
10



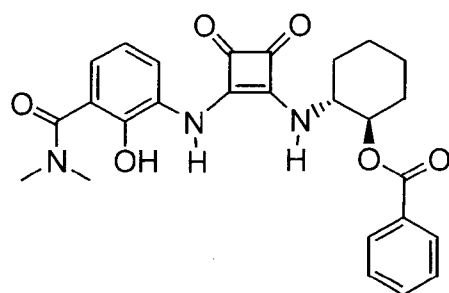
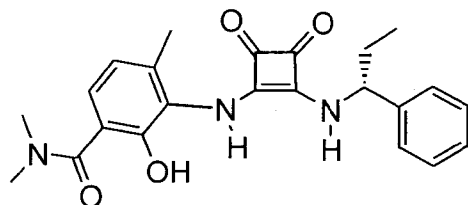
15



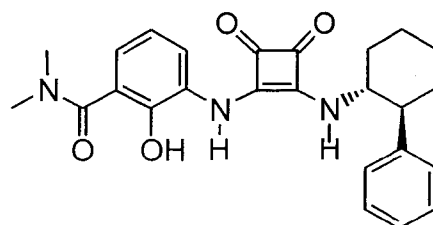
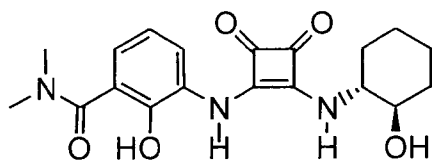
20



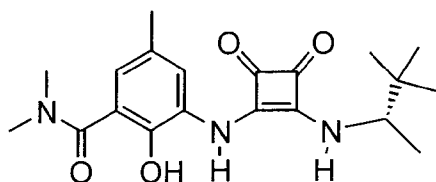
25



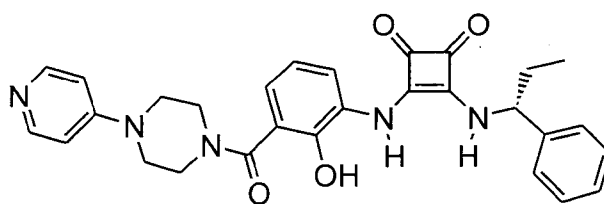
30



35



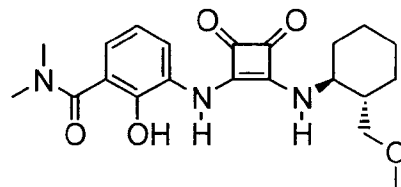
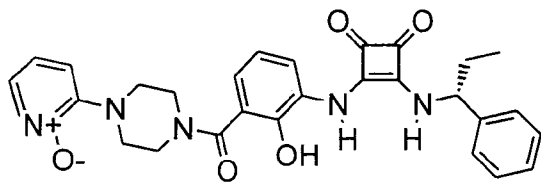
40



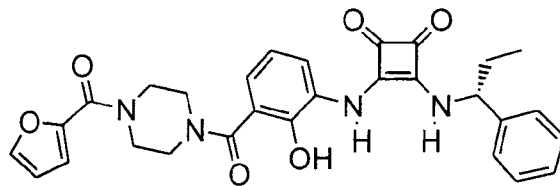
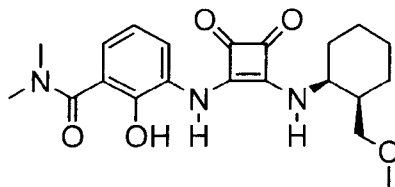
45

50

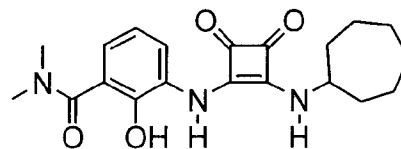
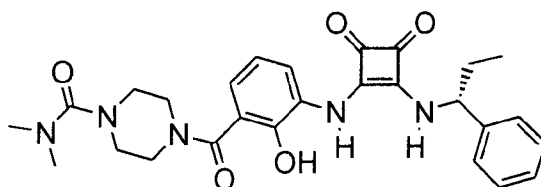
5



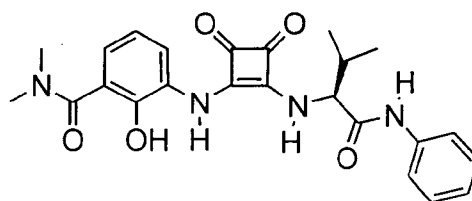
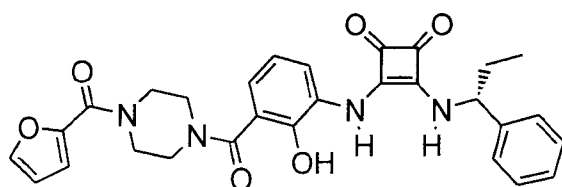
10



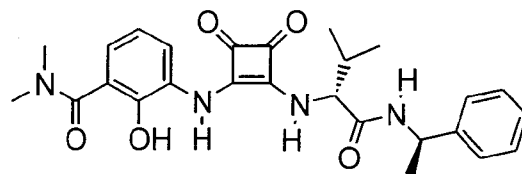
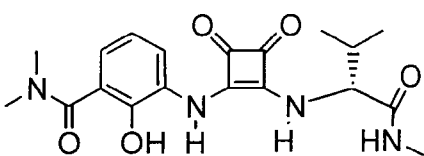
15



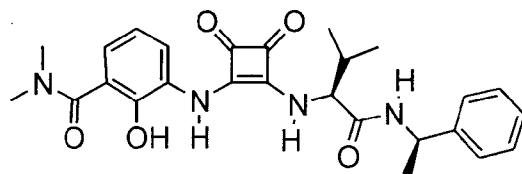
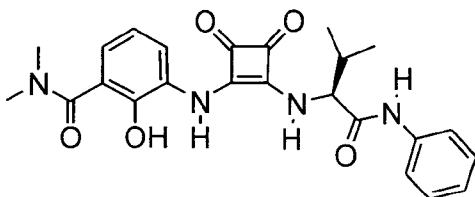
20



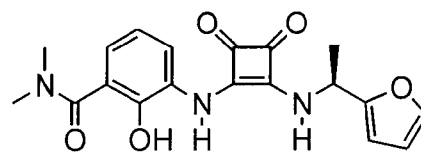
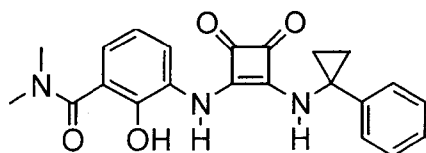
25



30



35

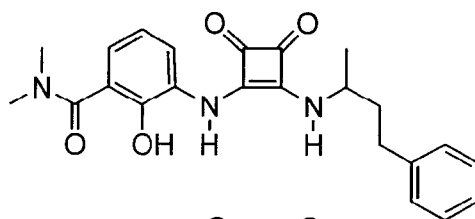
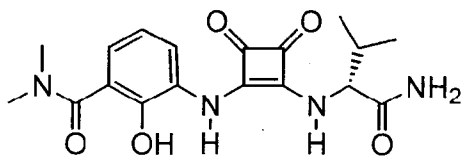


40

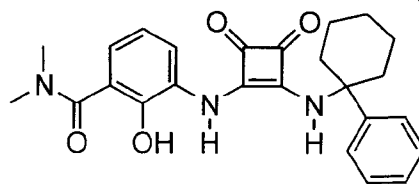
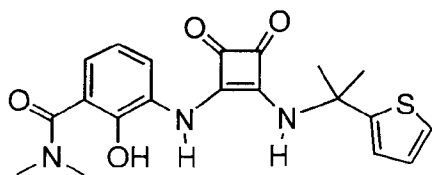
45

50

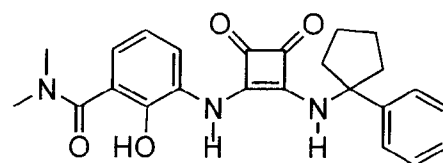
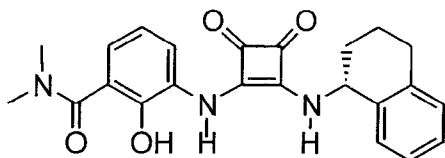
5



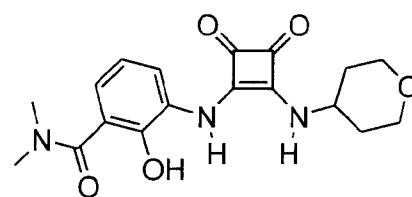
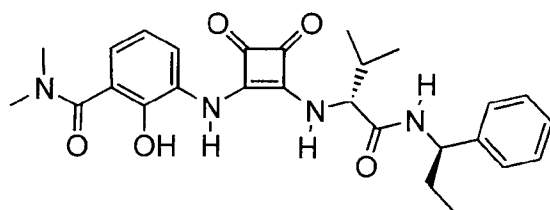
10



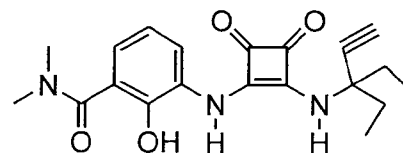
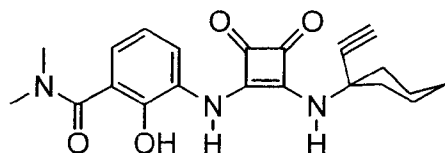
15



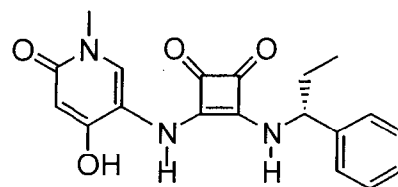
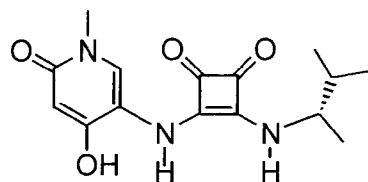
20



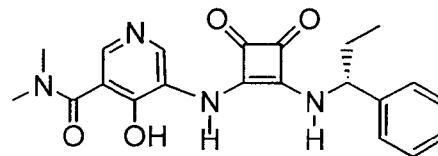
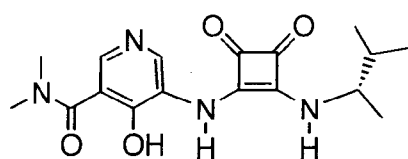
25



30



35

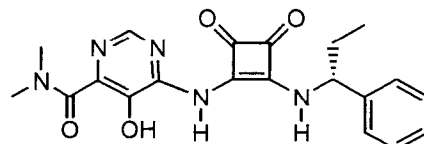
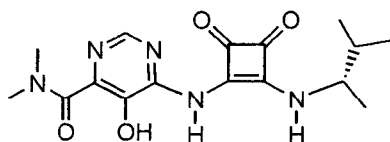


40

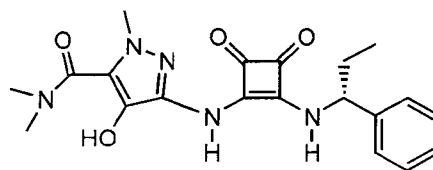
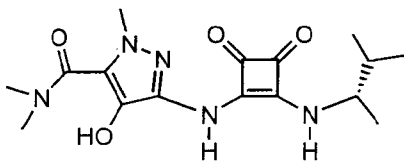
45

50

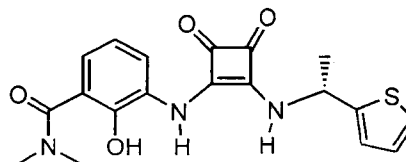
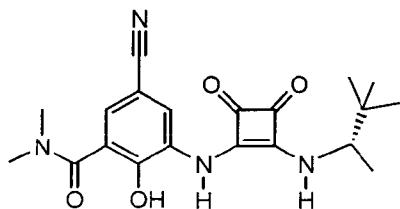
5



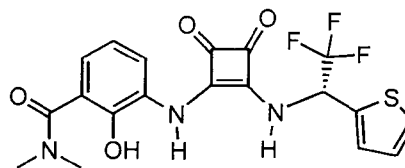
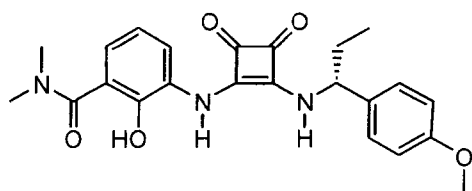
10



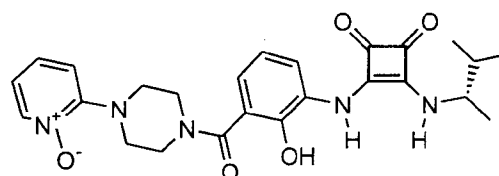
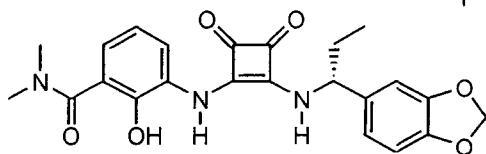
15



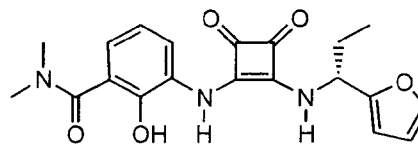
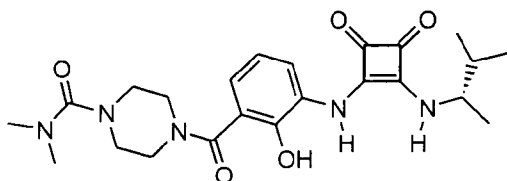
20



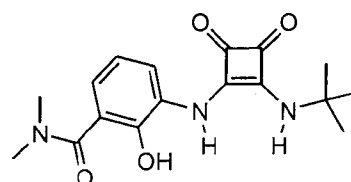
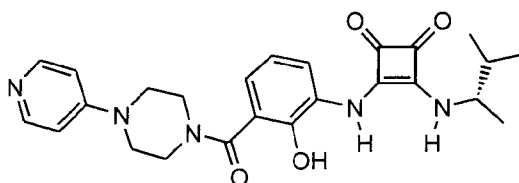
25



30



35

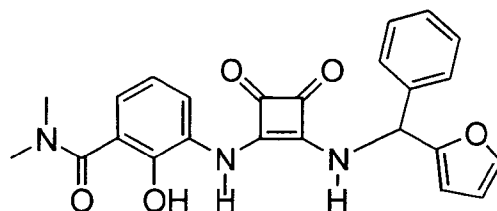
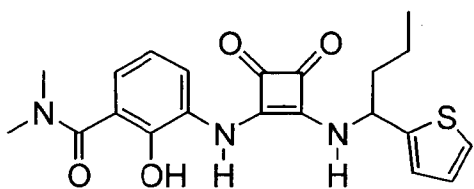


40

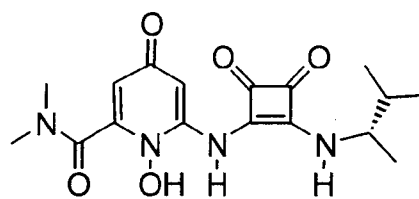
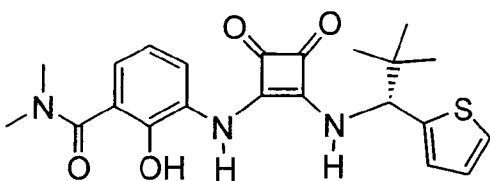
45

50

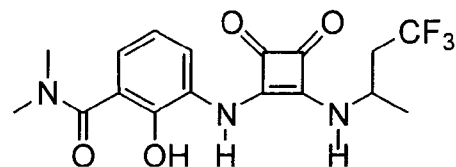
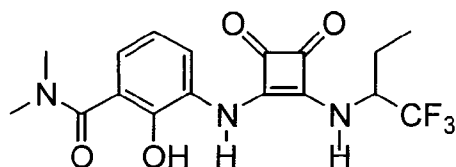
5



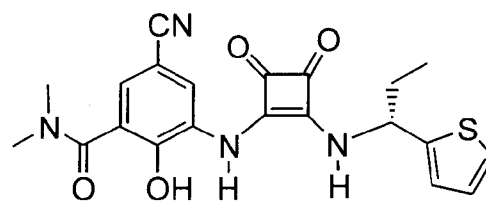
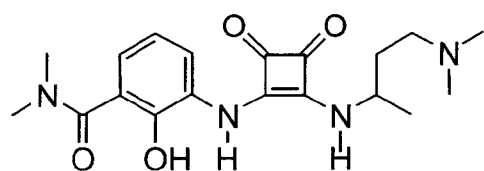
10



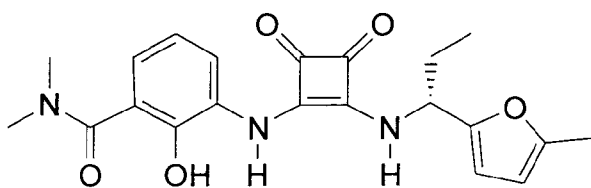
15



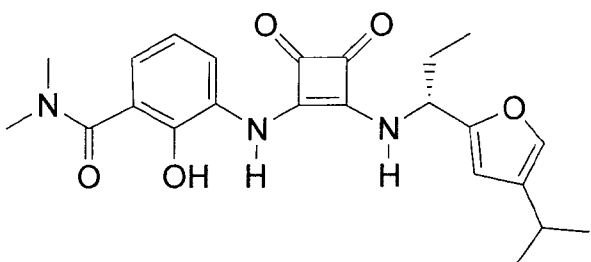
20



25



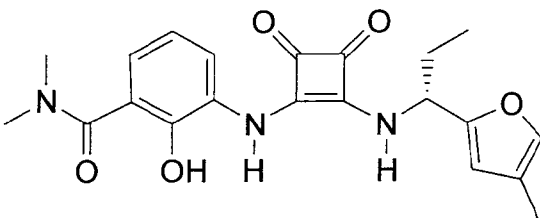
30



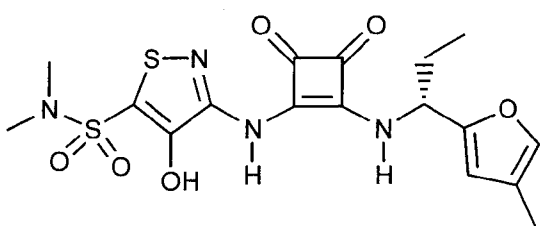
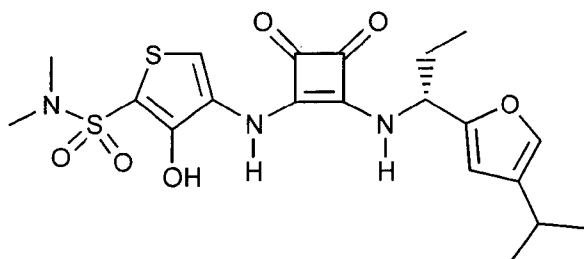
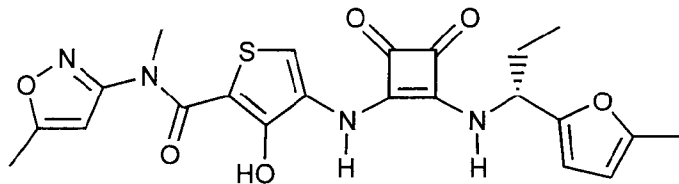
35

40

45

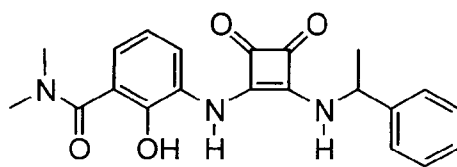
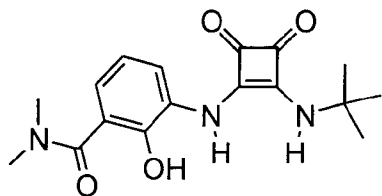


50

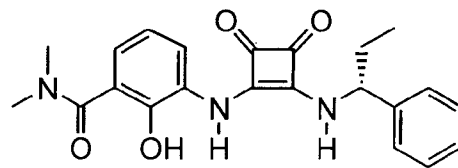
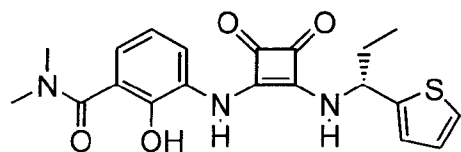


Предпочтительные соединения, соответствующие настоящему изобретению, включают:

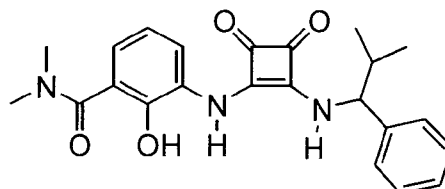
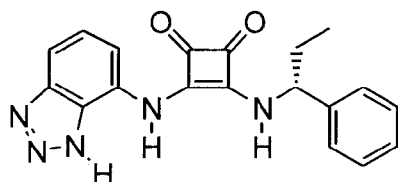
5



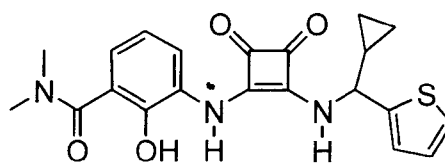
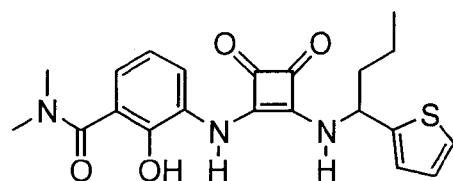
10



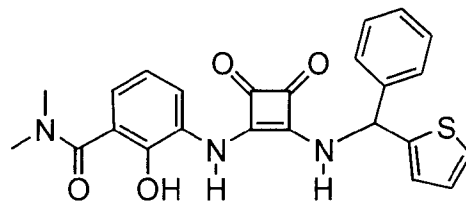
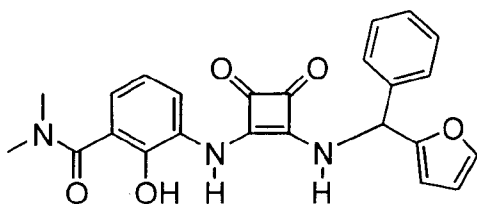
15



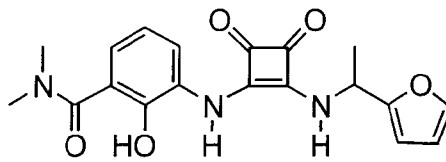
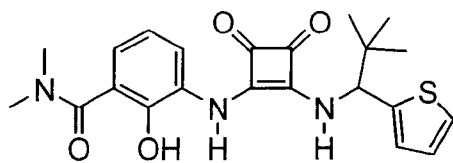
20



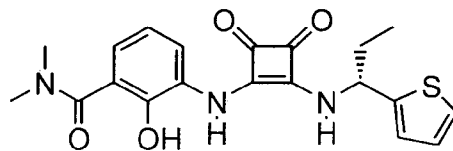
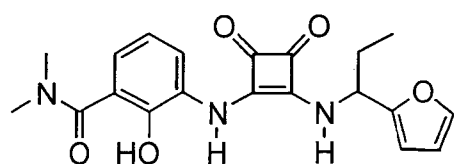
25



30



35

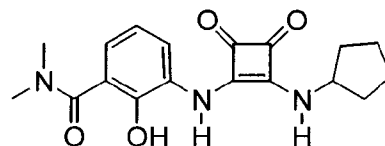
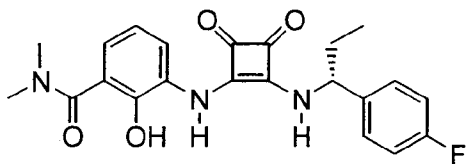


40

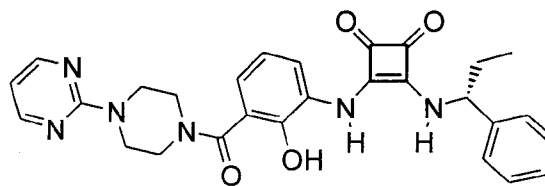
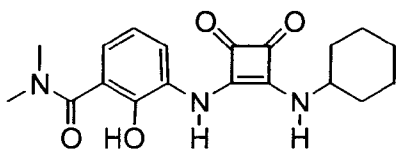
45

50

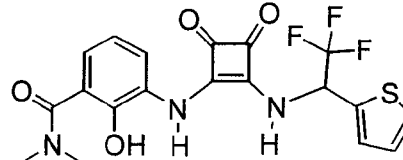
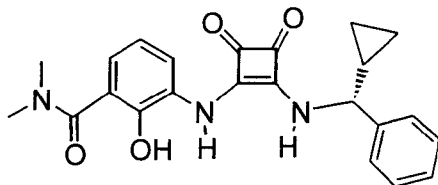
5



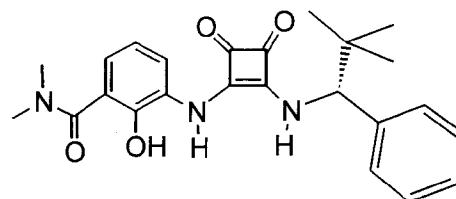
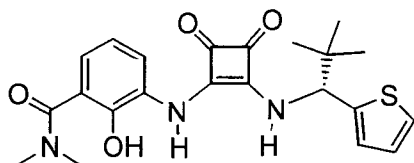
10



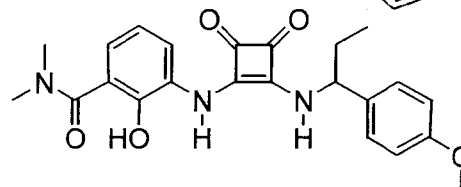
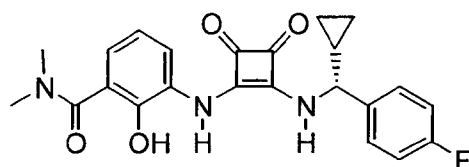
15



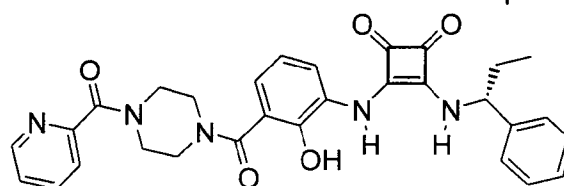
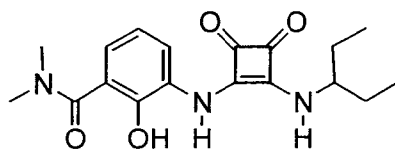
20



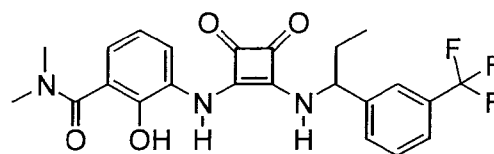
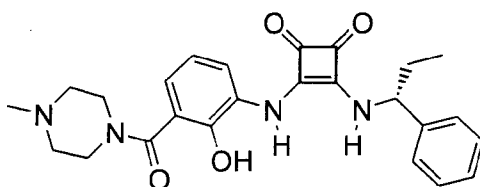
25



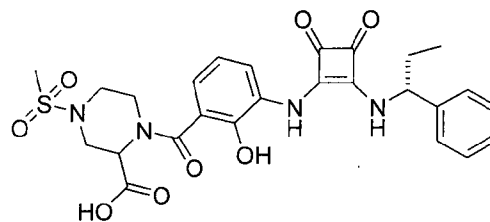
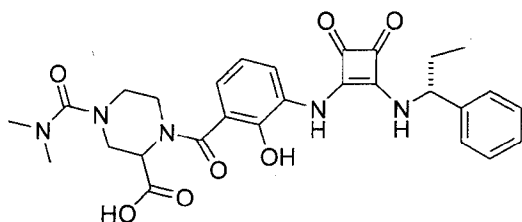
30



35



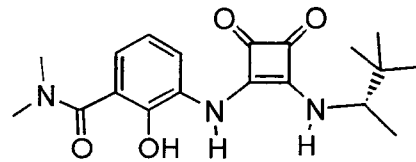
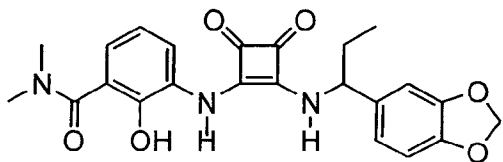
40



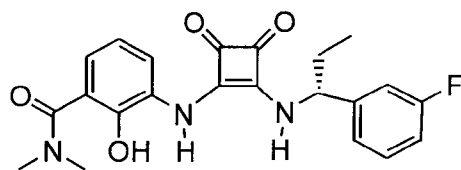
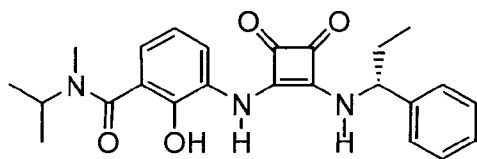
45

50

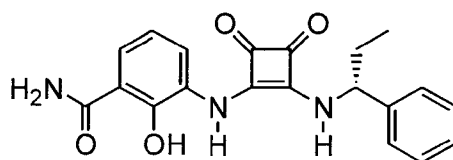
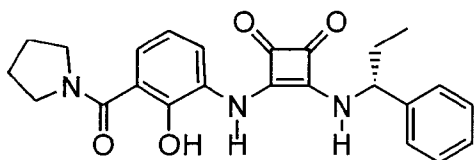
5



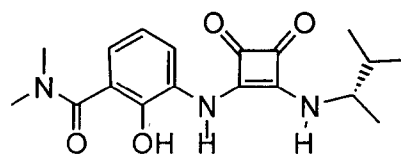
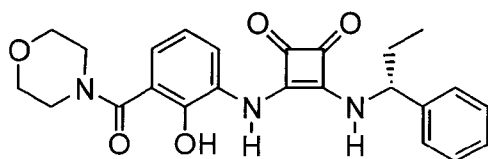
10



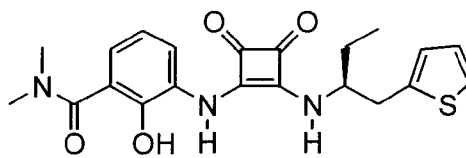
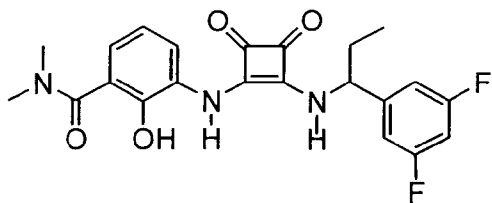
15



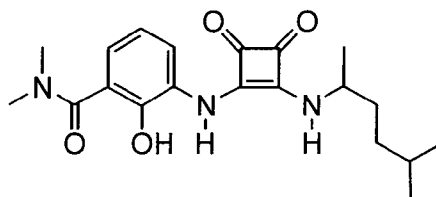
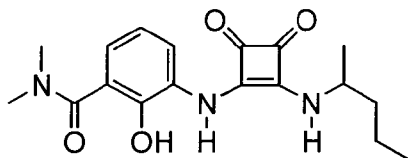
20



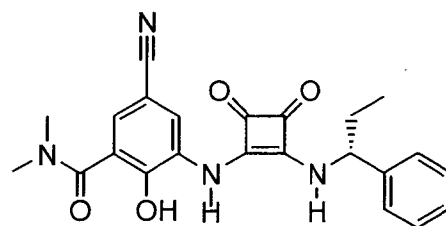
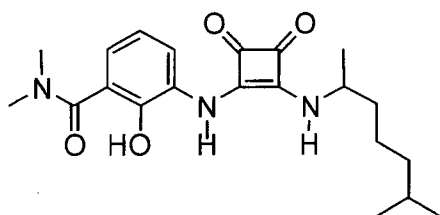
25



30



35

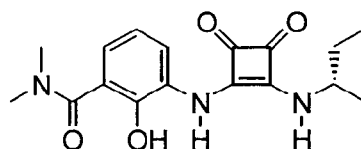
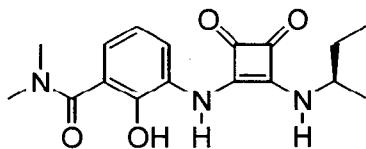


40

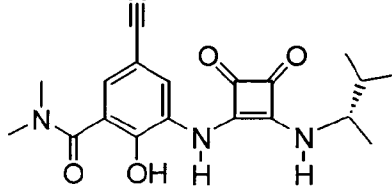
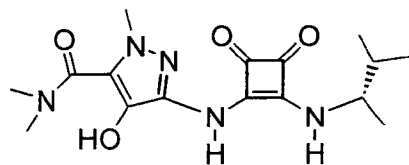
45

50

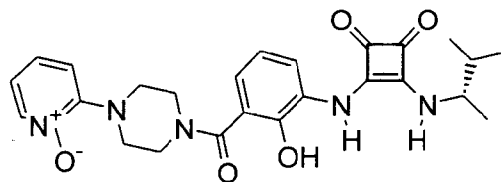
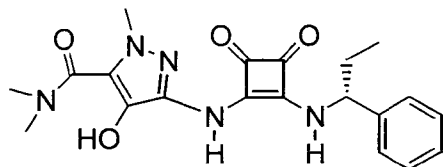
5



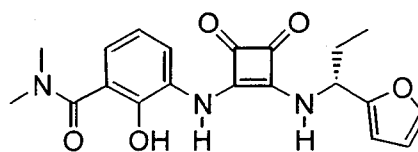
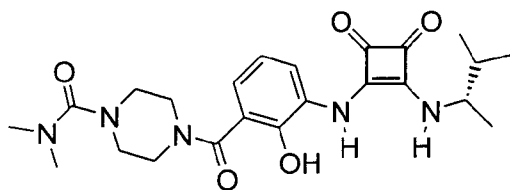
10



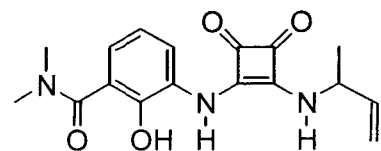
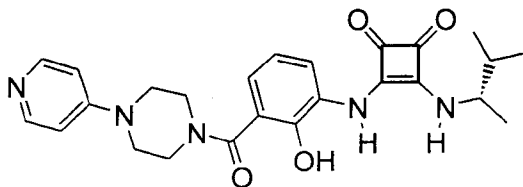
15



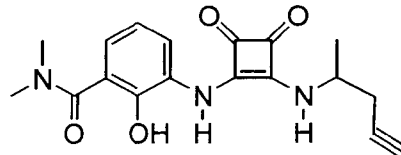
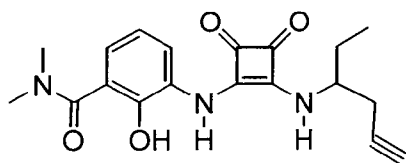
20



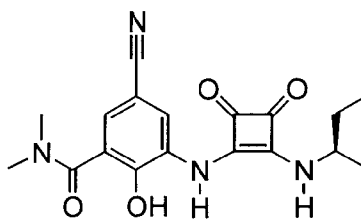
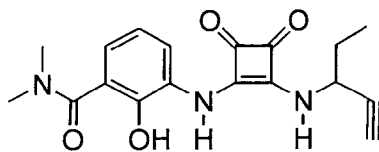
25



30



35

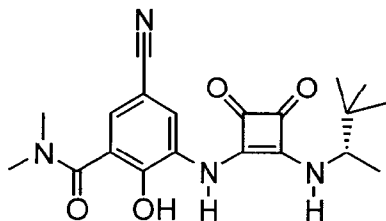
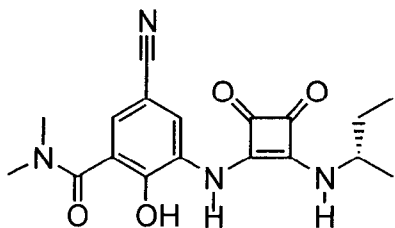


40

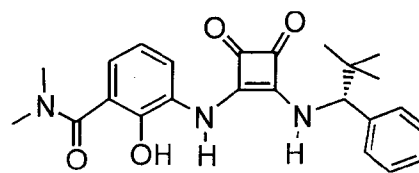
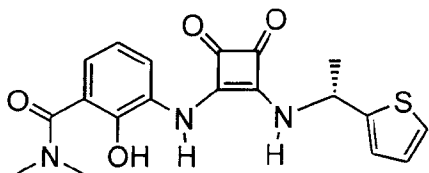
45

50

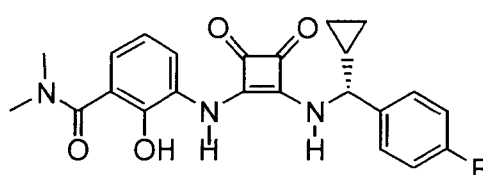
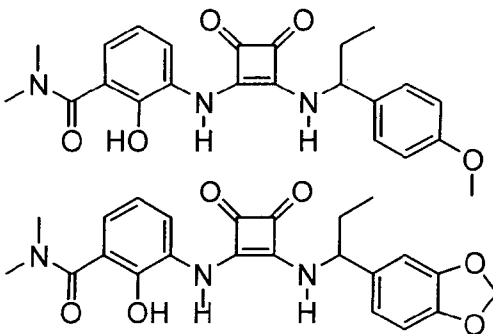
5



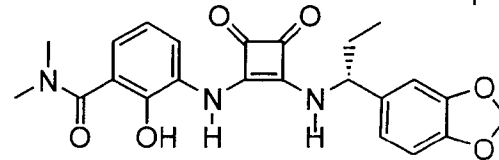
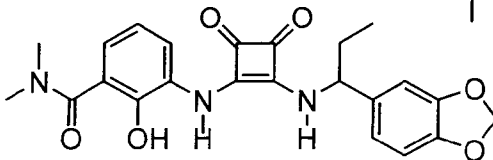
10



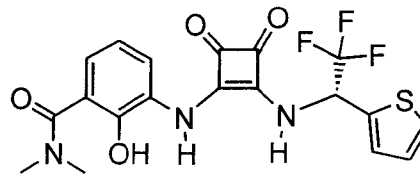
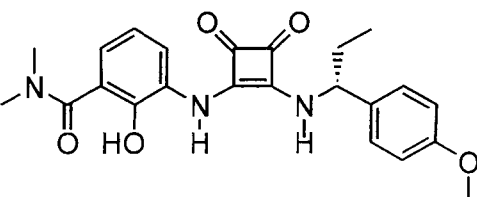
15



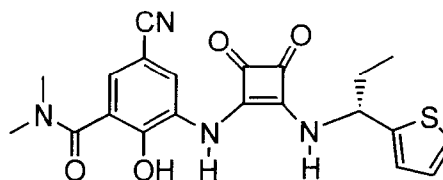
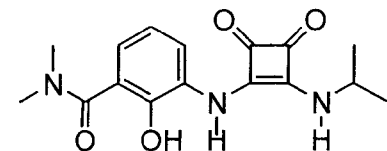
20



25

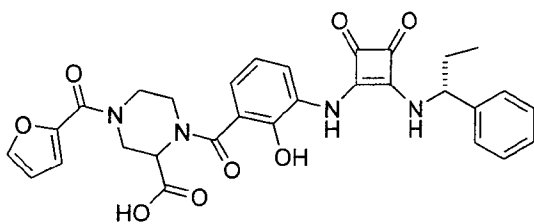


30



35

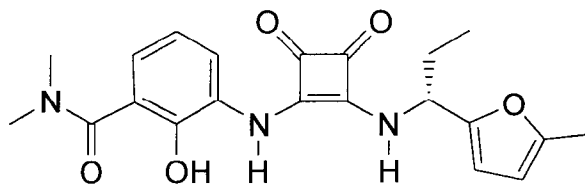
40



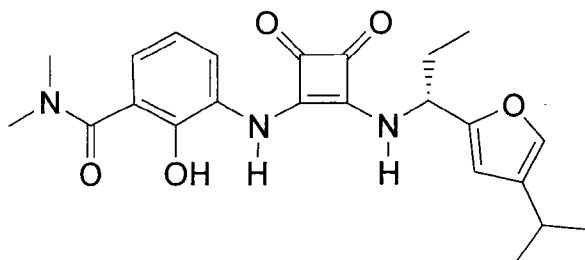
45

50

5

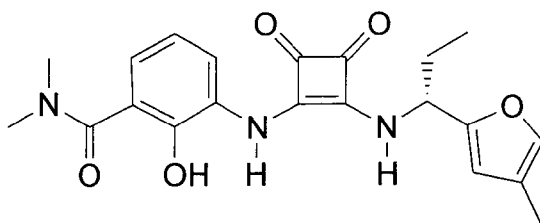


10



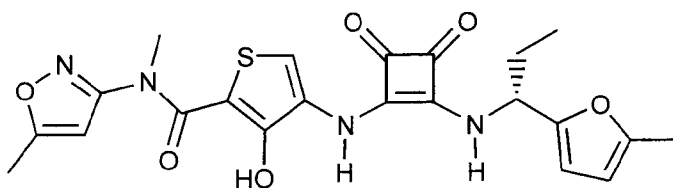
15

20

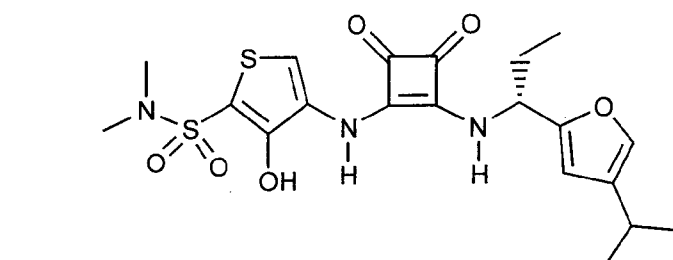


25

30



35



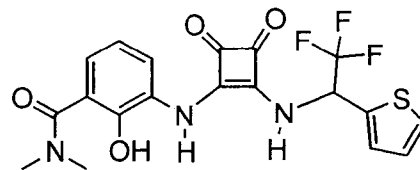
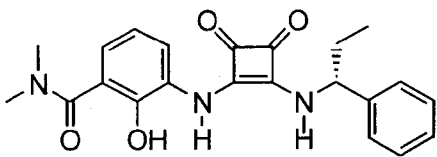
40

45

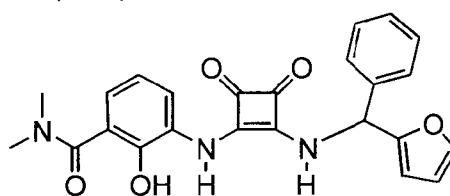
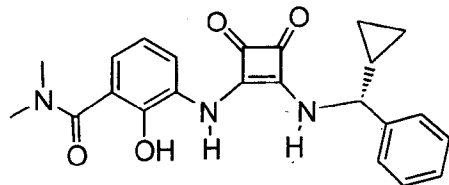
50

Более предпочтительная группа соединений включает:

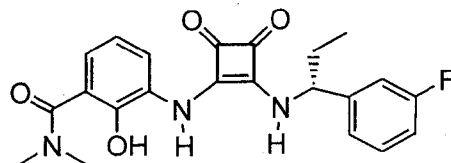
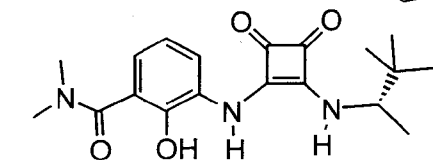
5



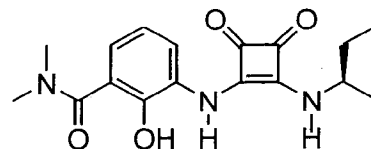
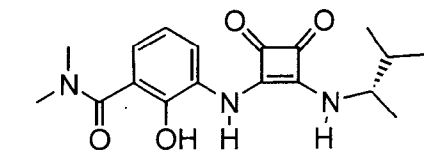
10



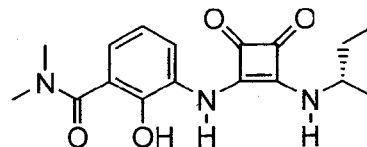
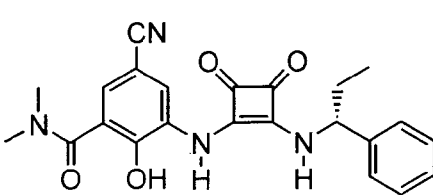
15



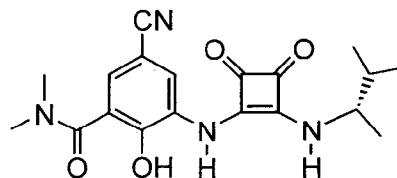
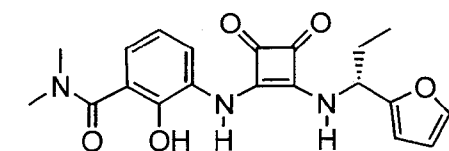
20



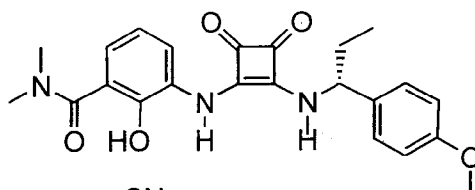
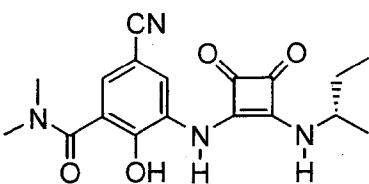
25



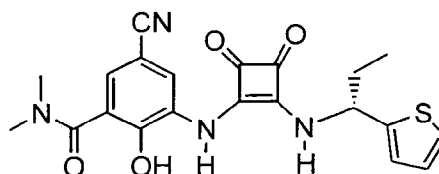
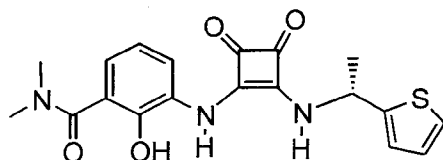
30



35



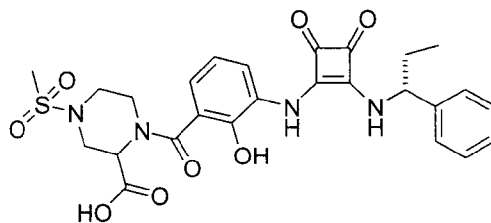
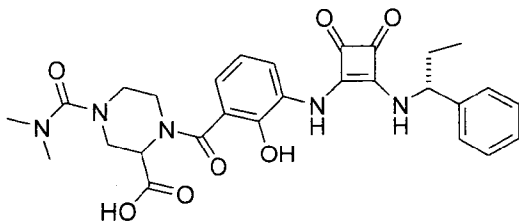
40



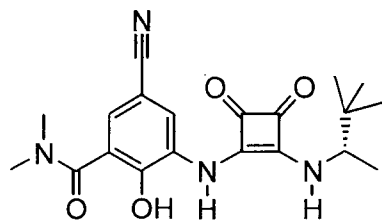
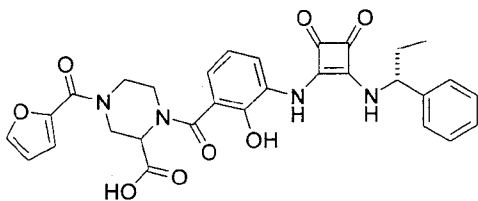
45

50

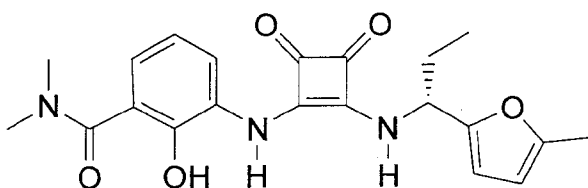
5



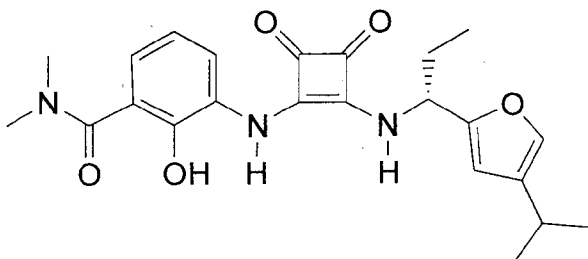
10



15

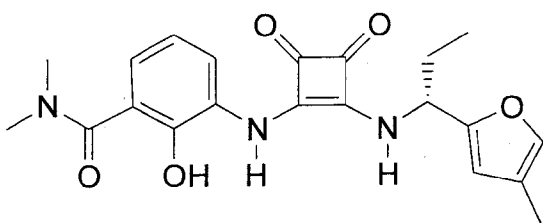


20



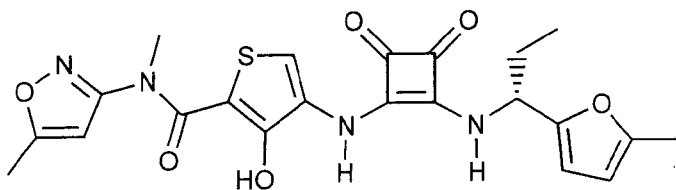
25

30



35

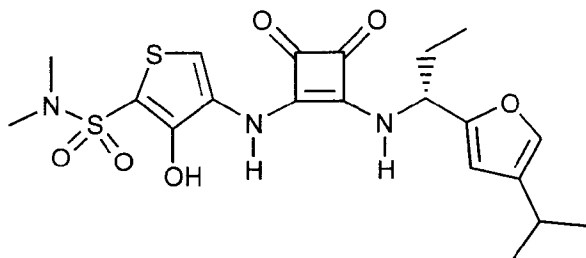
40



45

50

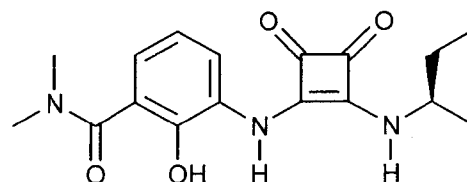
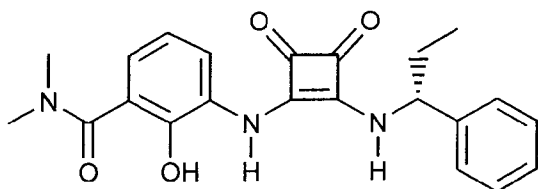
5



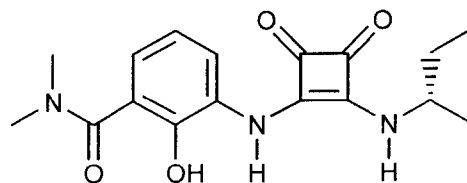
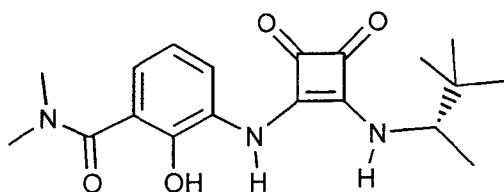
10

Наиболее предпочтительная группа соединений включает:

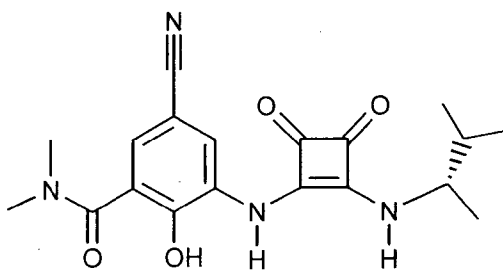
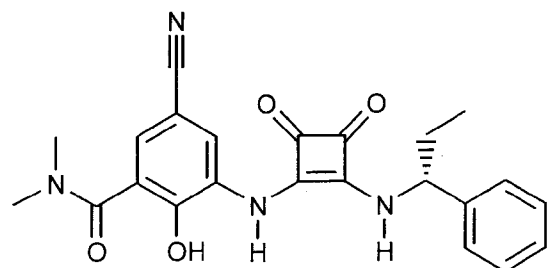
15



20

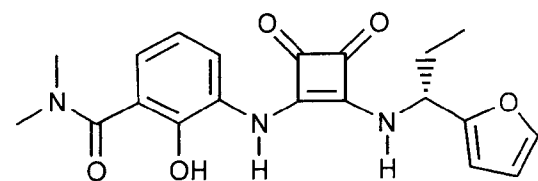


25



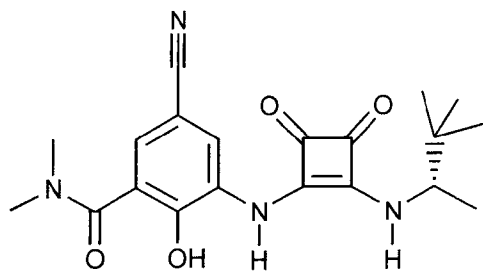
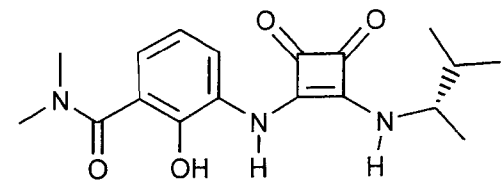
30

35



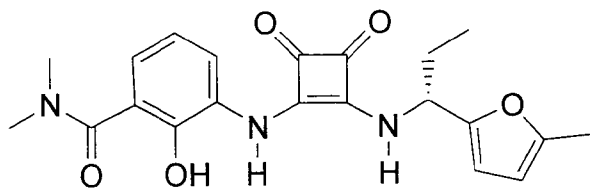
40

45

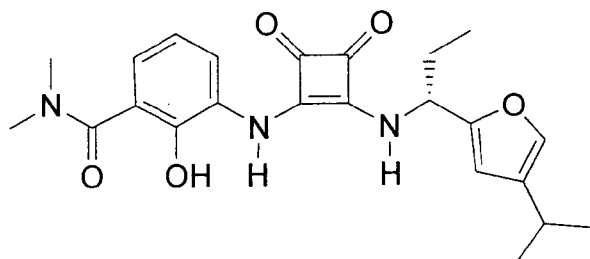


50

5

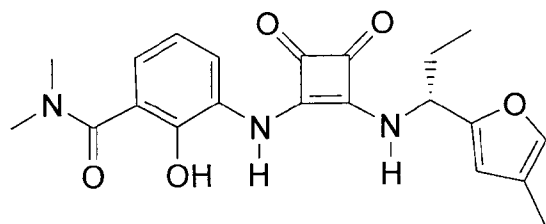


10



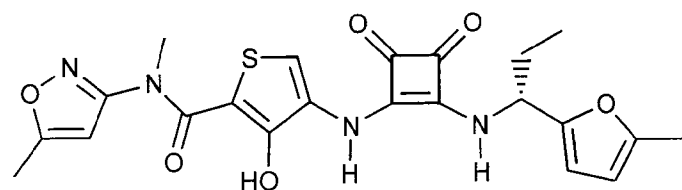
15

20



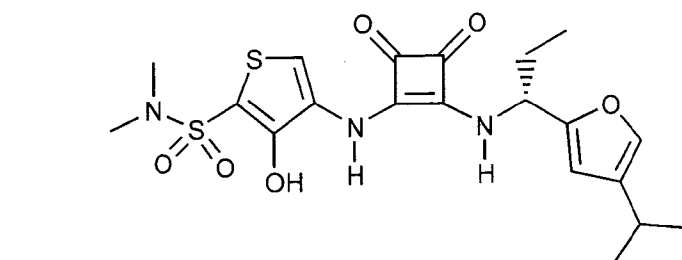
25

30



35

40



45

Некоторые соединения, соответствующие настоящему изобретению, могут
существовать в различных стереоизомерных формах (например, в виде
энантиомеров, диастереоизомеров и атропоизомеров). Настоящее изобретение

50

включает все такие стереоизомеры, и в чистом виде, и в смеси, включая рацемические смеси. Изомеры можно получить с помощью обычных методик

5 Некоторые соединения по своей природе являются кислотными, например, соединения, в которых содержатся карбоксильная или фенольная гидроксильная группа. Эти соединения могут образовывать приемлемые с
10 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
15 фармацевтически приемлемыми аминами, такими как аммиак, алкиламины, гидроксиалкиламины, N-метилглюкамин и т. п.

Некоторые основные соединения также образуют фармацевтически
20 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
25 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
30 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
35 необходимой кислоты с образованием соли, происходящим обычным образом. Свободные основания можно выделить путем обработки соли подходящим разбавленным водным раствором основания, таким как разбавленный водный
40 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
45 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 I или IA могут находиться несольватированных и сольватированных формах, включая гидратированные формы. Обычно сольватированные формы, образованные с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п., для задач настоящего изобретения эквивалентны несольватированным формам.

В предпочтительном варианте осуществления соединение формулы (1) или IA комбинируется с одним из следующих противоопухолевых препаратов: гемцитабином, паклитакселом (Taxol®), 5-фторурацилом (5-FU), циклофосфамидом (Cytosan®), темозоломидом, таксотером или винкристином.

В другом предпочтительном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения рака, включающему введение, совместное или последовательное, эффективного количества соединения формулы (1) или IA и препарата, воздействующего на микротрубочки, например, паклитаксела.

При изготовлении фармацевтических композиций из соединений, 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.

5 Жидкие формы композиций включают растворы, суспензии и эмульсии. В
качестве примера можно указать водные или водно-пропиленгликолевые
10 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.

15 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,
20 например, азот.

В объем настоящего изобретения также включены твердые формы композиций,
25 которые предназначены для превращения в жидкие формы композиций,
предназначенных для перорального или парентерального введения, которое
выполняется незадолго до использования. Такие жидкие формы включают
30 растворы, суспензии и эмульсии.

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, также можно вводить
чрескожно. Чрескожные композиции могут представлять собой кремы, лосьоны,
35 аэрозоли и/или эмульсии и они могут быть включены в матрицу пластыря
чрескожного воздействия или пластыря резервуарного типа, что обычно
используется в данной области техники для такой цели.

40 Предпочтительно вводить соединение перорально.

45 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 активного соединения, содержащегося в разовой дозе лекарственного препарата, в соответствии с конкретным случаем применения обычно может меняться или регулироваться в диапазоне от примерно 0,01 до
5 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.

10 Реальная используемая доза может меняться в зависимости от требований пациента и тяжести подвергающегося лечению патологического состояния.

15 Определение надлежащего дозировочного режима для конкретного случая проводит специалист в данной области техники. Для удобства полную суточную дозу можно разделять и вводить порциями в течение дня в соответствии с
20 необходимостью.

Количество и частота введения соединений, соответствующих настоящему изобретению, и/или их фармацевтически приемлемых солей будет
25 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
30 примерно 0,04 до примерно 4000 мг/сутки, вводимых в виде двух - четырех разделенных доз.

35 Другим воплощением настоящего изобретения является способ лечения рака, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, совместное или последовательное, эффективного с терапевтической точки зрения
40 количества (a) соединения формулы (I) или IA и (b) противоопухолевого препарата, препарата, воздействующего на микротрубочки, или противоангиогенезного препарата.

45 Классы соединений, которые можно использовать в качестве химиотерапевтического агента (противоопухолевого агента) включают:
50

алкилирующие агенты, антиметаболиты, природные продукты и их производные, гормоны и стероиды (включая синтетические аналоги) и синтетические агенты. Ниже приведены примеры соединений этих классов.

5

Алкилирующие агенты (включая азотистые производные иприта (nitrogen mustards), производные этилендиамина, алкилсульфонаты, нитрозомочевины и триазены): азотистоипритовое производное урацила (урамустин (uracil mustard)), хлорметин, циклофосфамид (Cytoxan®), ифосфамил, мелфалан, хлорамбуцил, пипоброман, триэтиленмеламин, триэтилентioфосфорамин, бусульфан, кармустин, ломустин, стрептозоцин и темозоломид.

15

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

20

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

30

35

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

45

50

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

Способы безопасного и эффективного введения большинства этих химиотерапевтических лекарственных препаратов известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. В частности, введение многих химиотерапевтических агентов 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 для ссылки.

При использовании в настоящем изобретении агент, воздействующий на микротрубочки, является соединением, которое препятствует митозу клеток, т. е. оказывающий антимитотическое действие посредством воздействия на образование и/или действие микротрубочек. Такими агентами могут являться, например, препараты, стабилизирующие микротрубочки, или препараты, которые препятствуют образованию микротрубочек.

Агенты, воздействующие на микротрубочки, пригодные для использования в настоящем изобретении, хорошо известны специалистам в данной области техники и включают (без наложения ограничений) аллоколхицин (NSC 406042), халихондрин В (NSC 609395), колхицин (NSC 757), производные колхицина (например, NSC 33410), доластатин 10 (NSC 376128), майтансин (NSC 153858), ризоксин (NSC 332598), паклитаксел (Taxol[®], NSC 125973), производные Taxol[®] (например, производные (например, 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 агентов 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 (1996) *J. Biol. Chem.* 271:29807-29812.

5

Особенно предпочтительными агентами являются соединения, обладающие активностью, аналогичной активности паклитаксела. Они включают (без наложения ограничений) паклитаксел и производные паклитаксела (соединения, аналогичные паклитакселу) и аналоги. Паклитаксел и его производные имеются в продаже. Кроме того, способы получения паклитаксела и производных и аналогов паклитаксела хорошо известны специалистам в данной области техники (см., например, патенты США U.S. №№: 5569729, 5565478, 5530020, 5527924, 5508447, 5489589, 5488116, 5484809, 5478854, 5478736, 5475120, 5468769, 5461169, 5440057, 5422364, 5411984, 5405972 и 5296506).

20

Точнее, термин "паклитаксел" при использовании в настоящем изобретении относится к лекарственному препарату, продающемуся под названием Taxol[®] (NSC №: 125973). Taxol[®] ингибирует репликацию эукариотных клеток путем усиления полимеризации тубулиновых фрагментов с образованием стабилизированных пучков микротрубочек, которые неспособны реорганизоваться в структуры, необходимые для митоза. Из многих имеющихся химиотерапевтических лекарственных препаратов паклитаксел вызвал интерес вследствие его обнаруженной при клинических испытаниях эффективности по отношению к стойким к лекарственным препаратам 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. Canc. Inst.* 82: 1247-1259).

40

Дополнительные агенты, воздействующие на микротрубочки, можно оценить с помощью множества анализов, известных в данной области техники, например, с помощью полуавтоматического анализа, при котором определяется способность вызывать полимеризацию тубулина для аналогов паклитаксела в сочетании с клеточным анализом, при котором определяют способность этих

50

соединений блокировать клетки при митозе (см. *Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol.* 41:37-47).

Обычно активность исследуемых соединений определяют путем приведения клетки в соприкосновение с этим соединением и определения того, нарушается ли клеточный цикл, в частности, путем ингибирования акта митоза. Такое ингибирование может опосредоваться нарушением митотического аппарата, например, нарушением образования нормального веретена. Клетки, в которых нарушен митоз, могут характеризоваться измененной морфологией (например, сжатием микротрубочек, увеличением количества хромосом и т. п.).

В предпочтительном варианте осуществления соединения, возможно обладающие способностью полимеризовать тубулин, исследуют *in vitro*. В предпочтительном варианте осуществления соединения исследуют на культивированных клетках WR21 (полученным из линии мышей 69-2 *war-ras*) по ингибированию пролиферации и/или изменению морфологии клеток, в частности, по сжатию микротрубочек. Затем исследования *in vivo* соединений, для которых получены положительные результаты, можно провести с помощью голых мышей, у которых имеются опухолевые клетки WR21. Подробное описание методики исследования приведено в работе Porter (1995) *Lab. Anim. Sci.*, 45(2):145-150.

Другие способы исследования желательной активности соединений хорошо известны специалистам в данной области техники. Обычно такие исследования включают анализ ингибирования сборки и/или разборки микротрубочек. Анализ сборки микротрубочек описан, например, в работе Gaskin *et al.* (1974) *J. Molec. Biol.*, 89: 737-758. В патенте США U.S. №. 5569720 также описаны проводимые *in vitro* и *in vivo* анализы соединений, обладающих активностью, аналогичной активности паклитаксела.

Способы безопасного и эффективного введения указанных выше препаратов, воздействующих на микротрубочки, известны специалистам в данной области техники. Кроме того, их введение описано в стандартной литературе. В

частности, введение многих химиотерапевтических лекарственных 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 для ссылки.

Количество и частота введения соединений формулы (I) или IA и химиотерапевтических агентов и/или лучевой терапии будет зависеть от решения лечащего врача, учитывающего такие факторы, как возраст, состояние и массу пациента, а также тяжесть подлежащего лечению заболевания. Для блокирования роста опухоли дозировочный режим соединения формулы (I) или IA может заключаться в пероральном введении от 10 до 2000 мг/сутки, предпочтительно - от 10 до 1000 мг/сутки, более предпочтительно - от 50 до 600 мг/сутки в виде двух - четырех (предпочтительно - двух) разделенных доз. Также можно использовать периодическое лечение (например, неделя приема и две недели перерыв или три недели приема и одна неделя перерыв).

Вводить химиотерапевтический агент и/или проводить лучевую терапию можно в соответствии с режимами лечения, хорошо известными в данной области техники. Специалистам в данной области техники должно быть понятно, что введение химиотерапевтического агента и/или проведение лучевой терапии может меняться в зависимости от подлежащего лечению заболевания и известных воздействий химиотерапевтического агента и/или лучевой терапии на это заболевание. Также в соответствии с опытом лечащего врача, режимы лечения (например, величины доз и времена введения) могут меняться в соответствии с наблюдающимися результатами воздействия применяющихся лечебных средств (т. е. введения противоопухолевого агента или проведения лучевой терапии) на пациента и наблюдающейся реакции заболевания на используемые лечебные средства.

В способах, соответствующих настоящему изобретению, соединение формулы (I) или IA вводится совместно или последовательно с химиотерапевтическим агентом и/или проведением лучевой терапией. Таким образом, необязательно,

чтобы, например, химиотерапевтический агент и соединение формулы (I) или IA или лучевая терапия и соединение формулы (I) или IA применялись одновременно или в основном одновременно. Преимущество одновременного или в основном одновременного применения полностью определяется врачом-специалистом.

Также в общем случае соединение формулы (I) или IA и химиотерапевтический агент не следует вводить в одной и той же фармацевтической композиции, а, вследствие различных физических и химических характеристик можно вводить различными способами. Например, соединение формулы (I) или IA можно вводить перорально, чтобы создать и поддерживать в крови его достаточные концентрации, тогда как химиотерапевтический агент можно вводить внутривенно. Определение способа введения и целесообразности введения, если возможно, то в одной и той же фармацевтической композиции, определяет врач-специалист. Начальное введение может быть проведено в соответствии с установленными режимами, известными в данной области техники, а затем, в соответствии с наблюдающимися эффектами, врач-специалист может изменить дозировку, способ введения и время введения.

Выбор конкретного соединения формулы (I) или IA и химиотерапевтического агента и/или лучевой терапии будет зависеть от диагноза лечащего врача и его оценки состояния пациента и выбора подходящего режима лечения.

Соединение формулы (I) или IA и химиотерапевтический агент и/или лучевая терапия могут применяться совместно (например, одновременно, в основном одновременно или в одном и том же режиме лечения) или последовательно в зависимости от природы пролиферативного заболевания, состояния пациента и выбора конкретного химиотерапевтического агента и/или лучевой терапии, применяются совместно (т. е. в одном и том же режиме лечения) с соединением формулы (I) или IA.

Если соединение формулы (I) или IA и химиотерапевтический агент и/или лучевая терапия не применяются одновременно или в основном одновременно,

то начальный порядок введения соединения формулы (I) или IA и химиотерапевтического препарата и/или проведения лучевой терапии может не являться важным. Таким образом, можно сначала вводить соединение формулы (I или IA), а затем вводить химиотерапевтический агент и/или проводить лучевую терапию; или можно сначала вводить химиотерапевтический агент и/или проводить лучевую терапию, а затем вводить соединение формулы (I) или IA. Такое чередующееся введение можно повторять в одном режиме лечения. Определения порядка введения и количество повторений введения каждого терапевтического препарата во время лечения полностью определяется врачом-специалистом после оценки подлежащего лечению заболевания и состояния пациента.

Например, химиотерапевтический агент и/или лучевая терапия могут применяться первыми, особенно если он представляет собой цитотоксичный агент, а затем лечение будет продолжаться путем введения соединения формулы (I) или IA с последующим, если это сочтено полезным, введением химиотерапевтического агента и/или проведением лучевой терапии и т. д., пока режим лечения не будет закончен.

Таким образом, в течение лечения в соответствии с опытом и квалификацией лечащий врач может модифицировать любой режим применения компонента (терапевтического средства - т. е. соединения формулы (I) или IA, химиотерапевтического агента или лучевой терапии) в соответствии с индивидуальной потребностью пациента.

При решении о том, является ли лечение эффективным при введенной дозе, лечащий врач будет рассматривать общее самочувствие пациента, а также более определенные признаки, такие как ослабление вызванных заболеванием симптомов, подавление роста опухоли, реальное уменьшение размера опухоли или подавление метастазов. Величину опухоли можно измерить с помощью стандартных способов, таких как радиологическое исследование, например, компьютерная радиальная томография или магнитно-резонансное сканирование и последовательные измерения можно использовать для оценки того,

замедлился ли или даже обратился рост опухоли. Ослабление вызванных заболеванием симптомов, таких как боль, и улучшение общего состояния также можно использовать для содействия оценке эффективности лечения.

Примеры биологических исследований

Соединения, соответствующие настоящему изобретению, пригодны для использования при лечении патологических состояний и заболеваний, опосредуемых CXС-хемокином. Такое применение становится очевидным вследствие их способности ингибировать IL-8 и GRO- α хемокин, как это показано в приведенных ниже анализах, проведенных *in vitro*.

Анализы связывания рецепторов:

Анализ CXCR1 SPA

В каждой лунке 96-луночного планшета готовят реакционную смесь из 10 мкг сверхэкспрессированных мембран hCXCR1-CHO (Biosignal) и 200 мкг/лунка гранул WGA-SPA (Amersham) в 100 мкл буферного раствора для анализа CXCR1 (25 mM HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновая кислота), pH 7,8, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 125 mM NaCl, 0,1 % BSA (бычий сывороточный альбумин)) (Sigma). 0,4 нМ исходный раствор лиганда [125I]-IL-8 (NEN) готовят в буферном растворе для анализа CXCR1. Разведенные в 20 раз исходные растворы исследуемых соединений готовят в DMSO (диметилсульфоксид) (Sigma). Разведенный в 6 раз исходный раствор IL-8 (R&D) готовят в буферном растворе для анализа CXCR2. Указанные выше растворы прибавляют в 96-луночный планшет для анализа (PerkinElmer) следующим образом: 10 мкл исследуемого соединения или DMSO, 40 мкл буферного раствора для анализа CXCR1 или исходного раствора IL-8, 100 мкл реакционной смеси, 50 мкл исходного раствора лиганда (Конечная концентрация [лиганд] = 0,1 нМ). Планшеты для анализа 5 мин встряхивают с помощью прибора для встряхивания планшетов, затем инкубируют 8 ч, после чего с помощью счетчика Microbeta Trilux (Perkin Elmer) определяют количество распадов на лунку. Для

установления значений IC_{50} определяют выраженное в % ингибирование общего связывания NSB (250 нМ IL-8). Соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают значениями $IC_{50} < 20$ мкМ. Наиболее предпочтительные соединения обладают значениями K_i в диапазоне от 3 нМ до 1120 нМ.

Анализ CXCR2 SPA

В каждую лунку 96-луночного планшета помещают реакцию смесь, состоящую из 4 мкг сверхэкспрессированных мембран hCXCR2-CHO (Biosignal) и 200 мкг/лунка шариков WGA-SPA (Amersham) в 100 мкл буферного раствора для анализа CXCR2 (25 мМ HEPES, pH 7,4, 2 мМ $CaCl_2$, 1 мМ $MgCl_2$). 0,4 нМ исходный раствор лиганда, $[^{125}I]$ -IL-8 (NEN), готовят в буферном растворе для анализа CXCR2. Разведенные в 20 раз исходные растворы исследуемых соединений готовят в DMSO (Sigma). Разведенный в 6 раз исходный раствор GRO- α (R&D) готовят в буферном растворе для анализа CXCR2. Указанные выше растворы прибавляют в 96-луночный планшет для анализа (PerkinElmer или Corning) следующим образом: 10 мкл исследуемого соединения или DMSO, 40 мкл буферного раствора для анализа CXCR2 или исходного раствора GRO- α , 100 мкл реакционной смеси, 50 мкл исходного раствора лиганда (Конечная концентрация [лиганд] = 0,1 нМ). Если готовят разведенные в 40 раз исходные растворы исследуемых соединений в DMSO, то используют указанную выше схему, но вместо указанных количество используют 5 мкл исследуемого соединения или DMSO и 45 мкл буферного раствора для анализа CXCR2. Планшеты для анализа 5 мин встряхивают с помощью прибора для встряхивания планшетов, затем инкубируют 2 - 8 ч, после чего с помощью счетчика Microbeta Trilux (PerkinElmer) определяют количество распадов на лунку. Определяют выраженное в % ингибирование общего связывания за вычетом неспецифического связывания (250 нМ GRO- α или 50 мкМ антагониста) и рассчитывают значения IC_{50} . Соединения, соответствующие настоящему изобретению, обладают значениями $IC_{50} < 5$ мкМ. Наиболее предпочтительные соединения обладают значениями K_i в диапазоне от 0,8 нМ до 40 нМ.

Анализ флуоресценции кальция (FLIPR)

Клетки HEK 293, стабильно трансфицированные с помощью hCXCR2 и $G_{\alpha i/q}$ помещают по 10000 клеток/лунку в черный/прозрачный планшет Poly-D-Lysine (Becton Dickinson) и инкубируют в течение 48 ч при 5 % CO_2 , 37 °C. Затем культуры в течение 1 ч инкубируют с 4 мМ fluo-4, AM (Molecular Probes) в буферном растворе для внесения красителя (1 % FBS (сыворотка плода коровы), HBSS (сбалансированный солевой раствор Хенка) с Ca и Mg, 20 мМ HEPES (Cellgro), Probenicid (Sigma)). Культуры три раза промывают промывочным буферным раствором (HBSS с Ca и Mg, 20 мМ HEPES, Probenicid (2,5 мМ)), затем прибавляют промывочный буферный раствор по 100 мкл/лунка.

Во время инкубирования готовят соединения в виде разведенных в 4 раза исходных растворов в 0,4 % DMSO (Sigma) и промывочном буферном растворе и их прибавляют в соответствующие лунки в первом планшете для прибавления. Растворы IL-8 или GRO- α (R&D Systems) необходимой концентрации готовят в разведенном в 4 раза промывочном буферном растворе + 0,1 % BSA и прибавляют в соответствующие лунки во втором планшете для прибавления.

Затем планшеты с культурами и оба планшета для прибавления помещают в систему построения изображений FLIPR для определения изменения флуоресценции кальция после прибавления соединения, а затем лиганда. Вкратце, 50 мкл растворов соединений или раствора DMSO прибавляют в соответствующие лунки и изменения флуоресценции кальция измеряют с помощью FLIPR в течение 1 мин. После 3 мин инкубации в приборе прибавляют 50 мкл лиганда и изменения флуоресценции кальция измеряют с помощью FLIPR в течение 1 мин. Определяют площадь под каждой кривой стимулирования и полученные значения используют для определения стимулирования в % соединением (агонистом) и ингибирования в % общего кальциевого отклика на воздействие лиганда (0,3 нМ IL-8 или GRO- α), необходимые для определения значений IC_{50} для исследуемых соединений.

Анализы хемотаксиса для 293-CXCR2

Анализ хемотаксиса проводят с использованием вставок Fluorblok (Falcon) для
 клеток 293-CXCR2 (клетки HEK-293, сверхэкспрессирующие CXCR2 человека). В
 настоящее время используют следующая стандартная методика:

1. На вставки наносят коллаген IV (2 мкг/мл) в течение 2 ч при 37 °C.
2. Коллаген удаляют и вставкам дают высохнуть на воздухе в течение ночи.
3. Клетки метят с помощью 10 мкМ кальцеина AM (Molecular Probes) в течение 2 ч. Мечение проводят в полной среде с 2 % FBS.
4. Разведение соединений проводят в минимальной среде (0,1 % BSA) и растворы помещают внутрь вставок, которые расположены внутри лунок 24-луночного планшета. В лунках находится IL-8 при концентрации, равной 0,25 нМ в минимальной среде. Клетки промывают и повторно суспендируют в минимальной среде и помещают внутрь вставок при концентрации 50000 лунок/вставка.
5. Планшеты инкубируют в течение 2 ч и вставки извлекают и помещают в новые 24 лунки. Флуоресценцию регистрируют при длине волны возбуждения, равной 485 нм, и длине волны испускания, равной 530 нм.

Анализы цитотоксичности

Анализ цитотоксичности соединений по отношению к CXCR2 проводят на
 клетках 293-CXCR2. При исследованиях токсичности используют высокие
 концентрации соединений, чтобы определить, можно ли их использовать для
 дальнейших оценок связывания и анализов с использованием клеток.

Используют следующую методику:

1. Клетки 293-CXCR2 выдерживают в течение ночи на планшетах при концентрации 5000 клеток/лунка в полной среде.

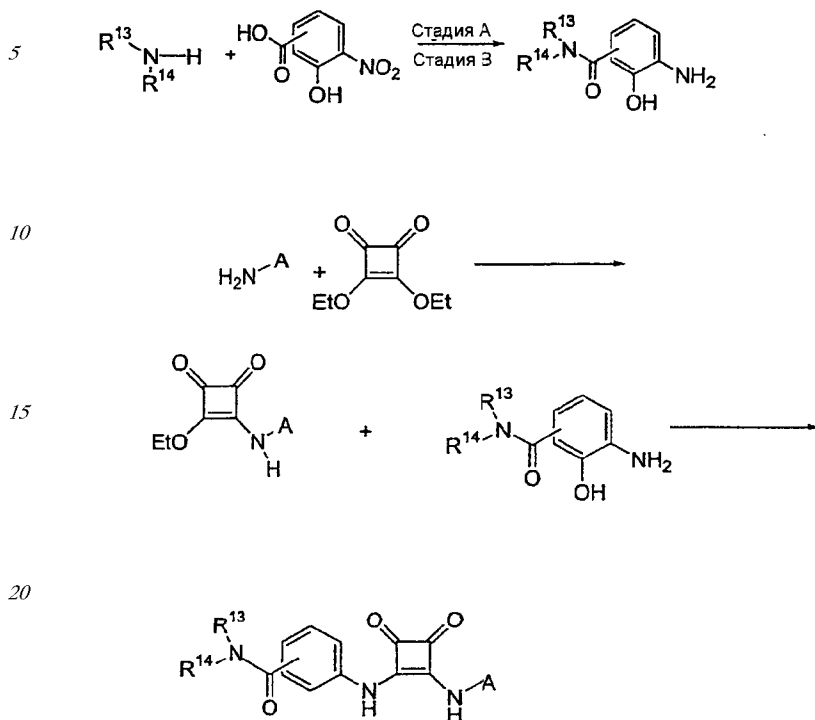
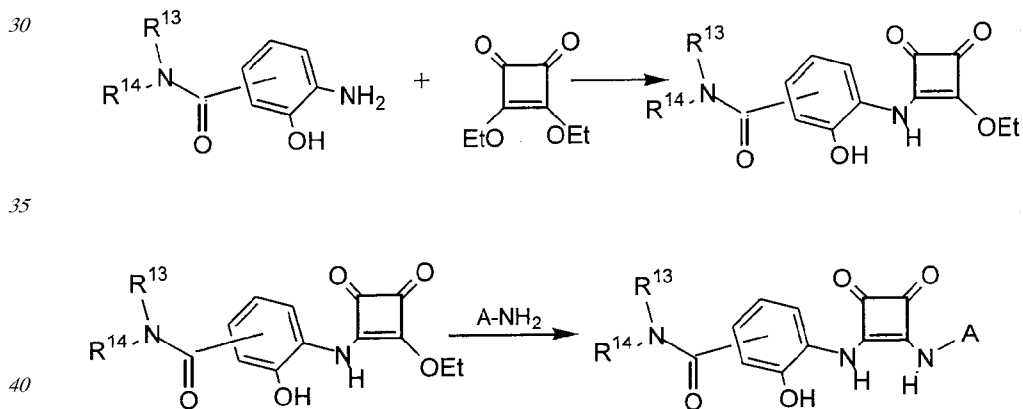
2. Разведения соединений выполняют в минимальной среде с добавлением 0,1 % BSA. Наливают полные среды и прибавляют разведенные соединения. Планшеты инкубируют в течение 4, 24 и 48 ч. Клетки метят с помощью 10 мкМ кальцеина АМ в течение 15 мин для определения жизнеспособности клеток. Метод детектирования является таким же, как и выше.

Анализ на мягком агаре

10000 SKMEL-5 клеток/лунка помещают в смесь 1,2 % агара с полной средой с использованием различных разведений соединений. Конечная концентрация агара равна 0,6 %. Через 21 день жизнеспособные колонии клеток окрашивают раствором МТТ (1 мг/мл в PBS). Затем планшеты сканируют для определения количества и размера колоний. Значения IC_{50} определяют путем сравнения общей площади с концентрацией соединения.

Соединения формулы (I) или IA можно получить способами, известными специалистам в данной области техники, представленными в следующих схемах реакций и методиках и примерах приведенных ниже.

Общая методика получения соединений формулы I или IA описана ниже:

Схема 1Схема 2Схема 1

45 Амин конденсируют (Стадия А) с нитросалициловой кислотой при стандартных условиях проведения реакции сочетания и полученный нитробензамид восстанавливают (Стадия В) в атмосфере водорода в присутствии подходящего

50

катализатора. Оставшийся компонент, необходимый для синтеза искомого соединения, получают конденсацией ариламина с коммерчески доступным диэтилскваратом и получают аминоэтоксискварат. Последующая конденсация этого промежуточного продукта с полученным ранее аминобензамидом дает искомый антагонист хемокина (Схема 1).

Схема 2

Альтернативно, аминобензамид, указанный на Схеме 1, сначала конденсируют с продажным диэтилскваратом и получают альтернативный моноэтоксильный промежуточный продукт. Конденсация этого промежуточного продукта с арил- или гетероариламином дает искомый антагонист хемокина.

Схема 3

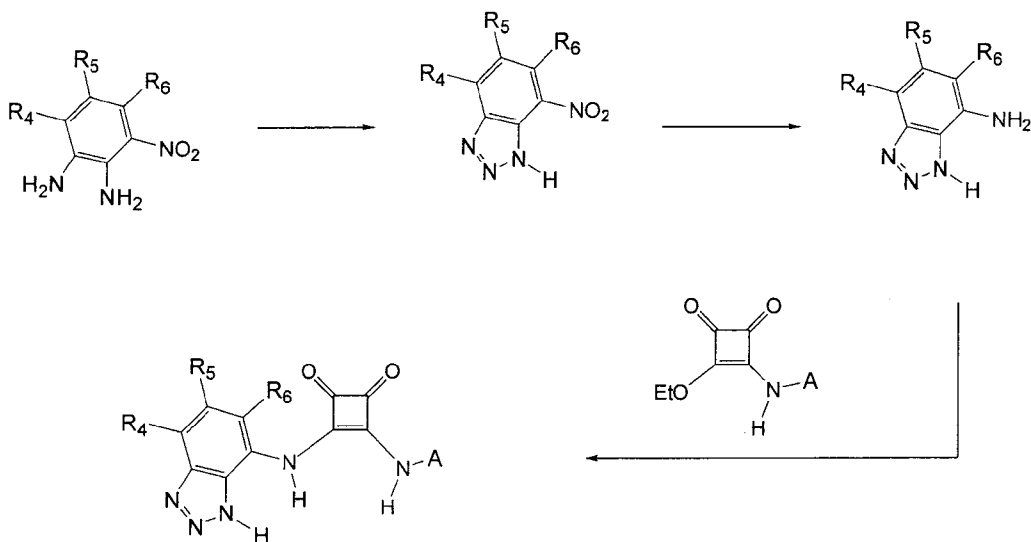
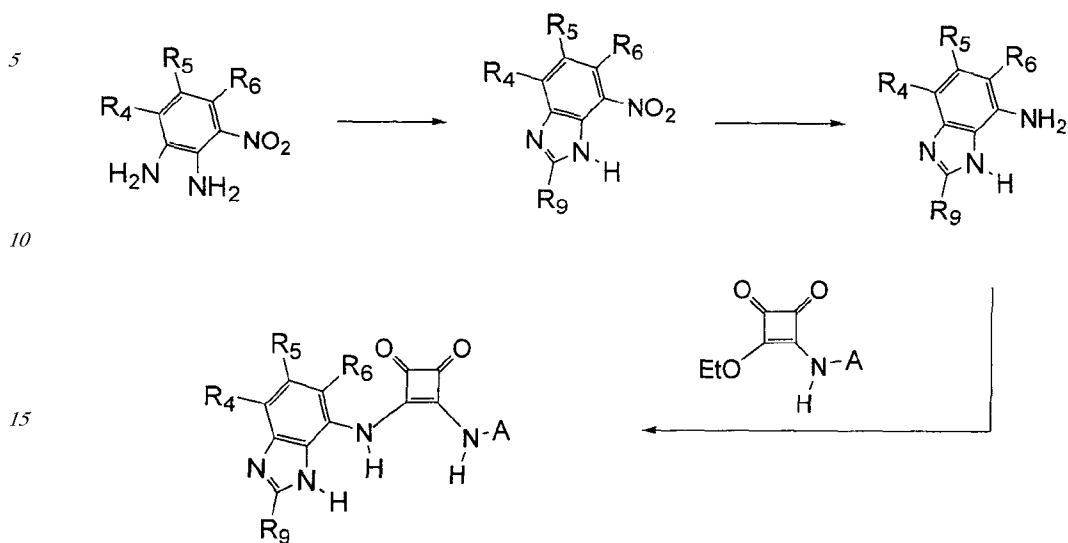
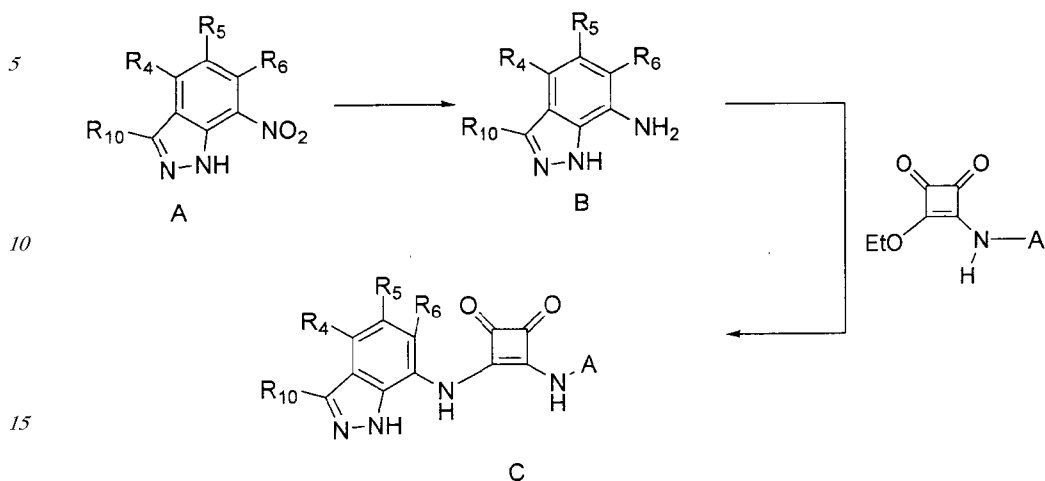
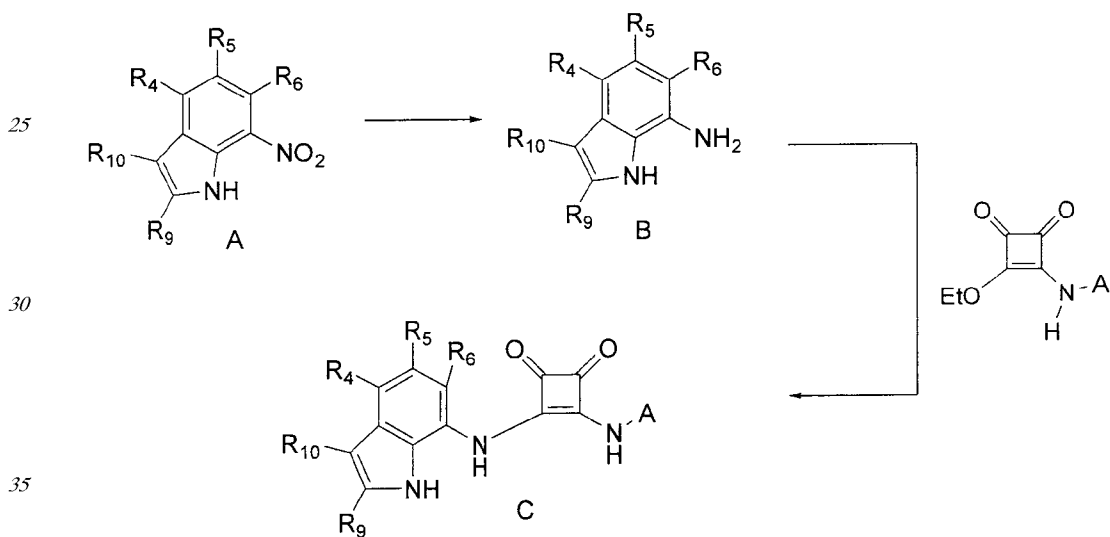


Схема 4Схема 3

Бензотриазолы формулы (I) или IA получают перемешиванием
 нитрофенилендиаминов с нитритом натрия в уксусной кислоте при 60 °С с
 получением нитробензотриазола в качестве промежуточного продукта (Схема 3).
 Восстановление нитрогруппы в присутствии палладиевого катализатора в
 атмосфере водорода дает амин. Последующая конденсация этого
 промежуточного продукта с аминоксикваратом, полученным ранее (Схема
 1), дает искомый антагонист хемокина.

Схема 4

Конденсация нитрофенилендиаминов с ангидридами кислот или
 активированными кислотами при кипячении с обратным холодильником (Схема
 4) дает бензимидазолы в качестве промежуточных продуктов, которые после
 восстановления газообразным водородом с использованием палладиевого
 катализатора и конденсации с полученным ранее аминоксикваратом (Схема
 1) дает бензимидазольные антагонисты хемокинов.

Схема 5Схема 6Схема 5

Имидазольные структуры формулы (I) или IA можно получить по Схеме 5 путем восстановления нитроиндазола А (*J. Am. Chem Soc.* **1943**, 65, 1804-1805) с

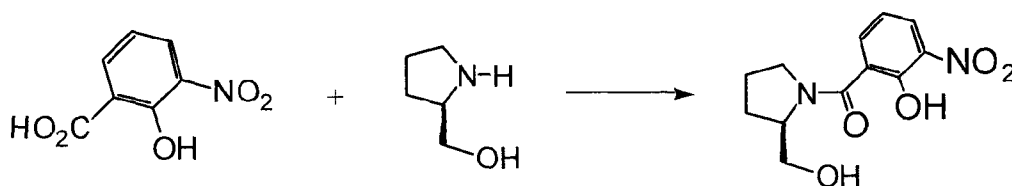
получением аминоиндазола В и последующей конденсацией с полученным ранее аминоэтоксискваратом (Схема 1).

Схема 6

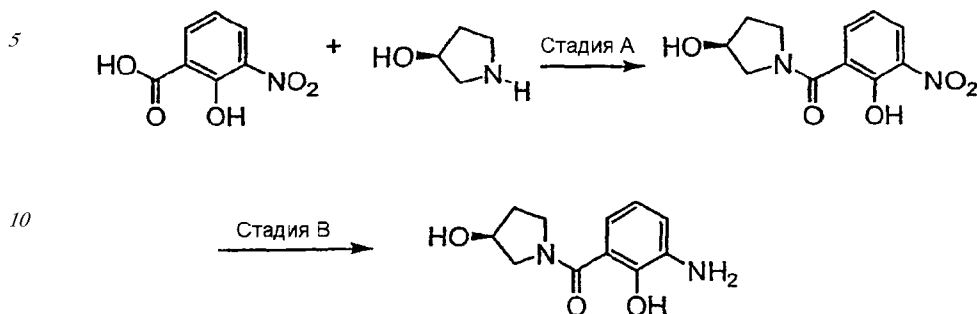
Индольные структуры формулы (I) или IA можно получить по Схеме 6 путем восстановления нитроиндола А (*J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1942-1954) с
 5 получением аминоиндола В и последующей конденсацией с полученным ранее анилиноэтоксискваратом (Схема 1).

10 Приведенные ниже примеры иллюстрируют получение некоторых соединений, соответствующих настоящему изобретению, и их не следует рассматривать, как ограничивающие раскрытое здесь изобретение. Для специалиста в данной
 15 области техники должны быть очевидны альтернативные механизмы путей получения и аналогичные структуры.

20 Обозначения в спектрах ЯМР: s - синглет, d - дублет, t - триплет, m - мультиплет, b, br - широкий.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 1

35 3-Нитросалициловую кислоту (500 мг, 2,7 ммоль), DCC (563 мг) и этилацетат (10 мл) смешивают и перемешивают в течение 10 мин. Прибавляют (R)-(-)-2-пирролидинметанол (0,27 мл) и полученную суспензию перемешивают при
 40 комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывают и фильтрат промывают с помощью 1 н NaOH. Водную фазу подкисляют и экстрагируют с помощью EtOAc. Полученную органическую фазу сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка остатка с
 45 помощью препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, 5 % MeOH/CH₂Cl₂, насыщенный с помощью AcOH) дает продукт (338 мг, 46 %, $MH^+ = 267$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2Стадия А

3-Нитросалициловую кислоту (9,2 г),

бромтрипирролидинофосфонийгексафторфосфат (PyBroP, 23 г) и N,N-

диизопропилэтиламин (DIEA, 26 мл) в безводном CH_2Cl_2 (125 мл) смешивают и перемешивают при 25 °C в течение 30 мин. В течение 25 мин прибавляют (*R*)-(+)-3-пирролидинол (8,7 г) в CH_2Cl_2 (25 мл) и полученную суспензию

перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь экстрагируют с помощью 1 М NaOH (водный раствор) и органическую фазу отбрасывают.

Водную фазу подкисляют с помощью 1 М HCl (водный раствор), экстрагируют с помощью EtOAc, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают неочищенный продукт (7 г), который используют без дополнительной очистки.

Стадия В

Неочищенный продукт, полученный на стадии А выше, перемешивают с 10 %

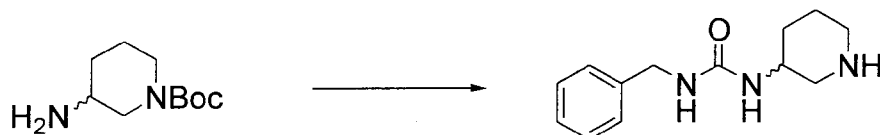
Pd/C (0,7 г) в MeOH (100 мл) в атмосфере газообразного водорода в течение

ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит, фильтрат концентрируют в

вакууме и полученный остаток очищают с помощью хроматографии на колонке

(силикагель, 10 % MeOH/ CH_2Cl_2 , насыщенный с помощью NH_4OH) и получают

продукт (2,5 г, 41 %, $\text{M}^+\text{H} = 223$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.1

К N-BOC-3-(амино)-пиперидину (0,5 г), растворенному в CH_2Cl_2 (10 мл), прибавляют бензилизоцианат (3 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч прибавляют смолу, поглощающую амин (1,9 ммоль), и смесь перемешивают в течение ночи, фильтруют, смолу промывают с помощью CH_2Cl_2 и метанола и органические вещества концентрируют в вакууме. Перемешивание неочищенного вещества в 4 н HCl/диоксан (40 мл) в течение 2,5 ч с последующим концентрированием в вакууме дает искомое соединение (41 %, $\text{MH}^+ = 369$).

20

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 2.2 – 2.6

По методикам, описанным в Примере получения 2.1, но с использованием изоцианата (или хлорформиата), указанного в приведенной ниже таблице, амины получают и используют без дополнительной очистки.

30

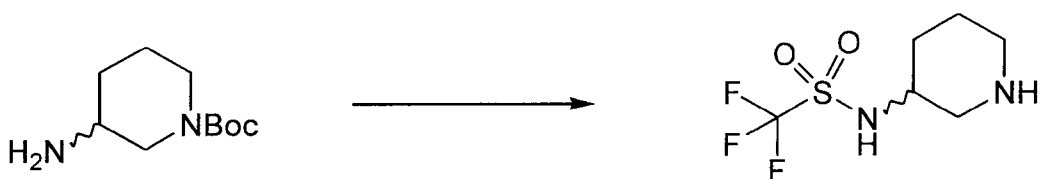
Пример получения	Амин	Изоцианат	Амин
2.2			
2.3			
2.4			

40

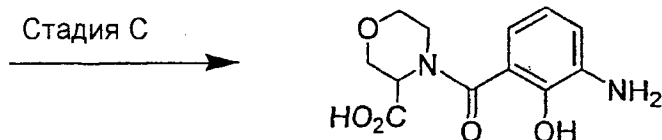
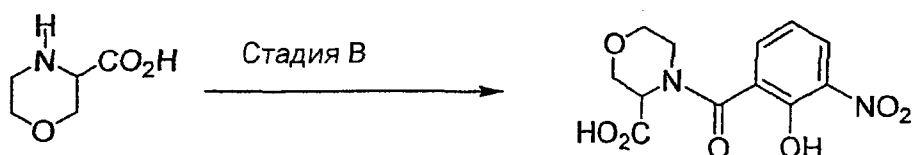
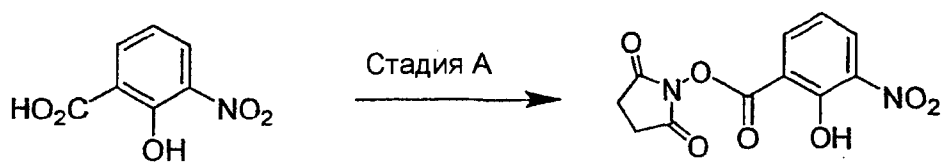
45

50

2.5			
2.6			

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.7

К N-BOC-3- (амино)-пиперидину (5 ммоль), растворенному в CH_2Cl_2 (30 мл), прибавляют трифторметансульфоновый ангидрид (5 ммоль) и смесь перемешивают в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме, разбавляют с помощью CH_2Cl_2 (10 мл) и обрабатывают с помощью трифторуксусной кислоты (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч, смесь концентрируют в вакууме и получают искомое соединение (43 %, $\text{MH}^+ = 233,1$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.8Стадия А

30 3-Нитросалициловую кислоту (5 ммоль) и N-гидроксисукцинимид (5 ммоль) прибавляют к раствору 2 % DMF/CH₂Cl₂, а затем прибавляют DCC (5 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч, смесь фильтруют и концентрируют в вакууме и остаток используют непосредственно на стадии В.

35

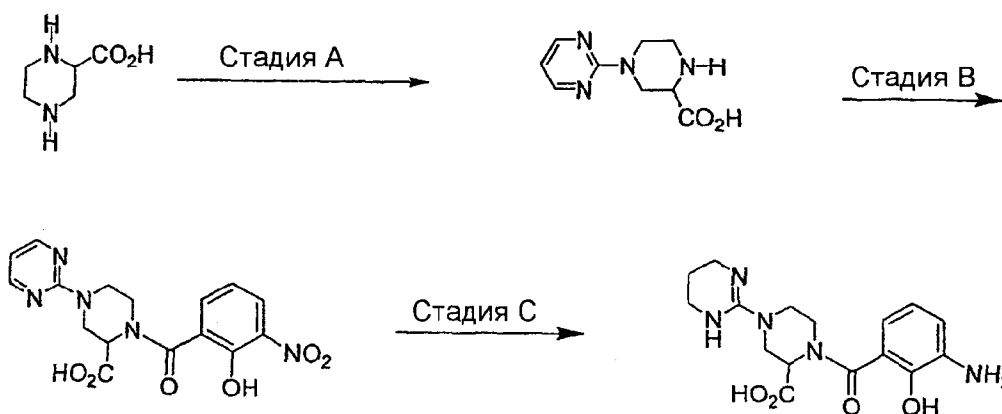
Стадия В

40 Продукт, полученный на стадии А выше, суспендируют в DMF и к нему прибавляют морфолино-2-карбоновую кислоту HCl (5 ммоль) в CH₂Cl₂ (10 мл)/DMF (5 мл) и диизопропилэтиламин (10 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи, фильтруют, подщелачивают с помощью 1 н NaOH (50 мл), промывают с помощью CH₂Cl₂, подкисляют с помощью 5 н HCl и экстрагируют с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая искомое соединение, которое используют непосредственно на стадии С (МН⁺ = 296).

50

Стадия С

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия В, но с использованием продукта, полученного на стадии В выше, получают искомое соединение (23 %, $MH^+ = 267$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.9Стадия А

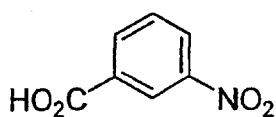
2-Пиперазинкарбоновую кислоту и 2-хлор-1,3-пиримидин перемешивают с триэтиламино и MeOH. После перемешивания в течение ночи при кипячении с обратным холодильником смесь фильтруют и концентрируют в вакууме, получая искомое соединение, которое используют непосредственно на стадии В ($MH^+ = 209$).

Стадия В

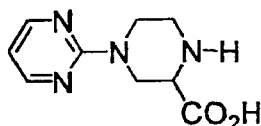
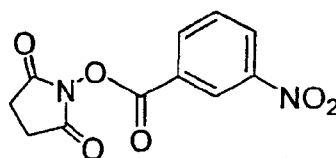
По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2.8, стадия В, но с использованием продукта, полученного в Примере получения 2.9, стадия А выше, получают искомое соединение (41 %, $MH^+ = 374$).

Стадия С

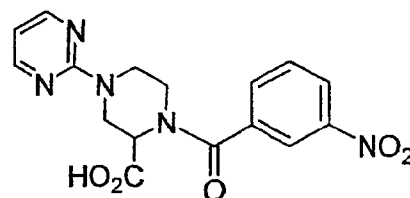
По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия В, но с использованием продукта, полученного на стадии В выше, получают искомое соединение (99 %, $MH^+ = 344$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.10

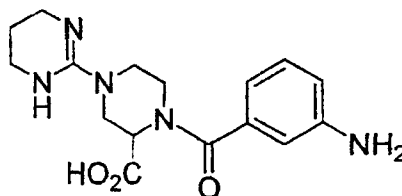
Стадия А



Стадия В



Стадия С

Стадия А

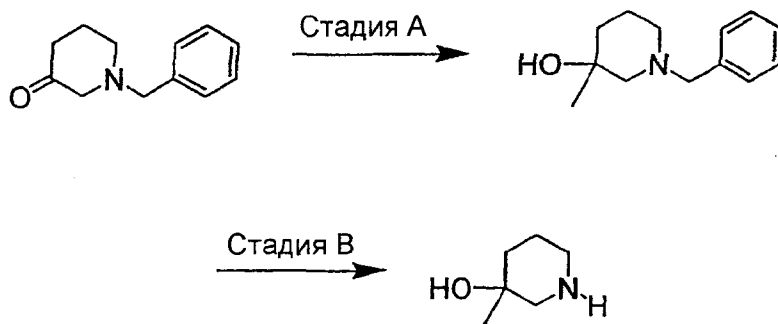
По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2.8, стадия А, но с использованием 3-нитробензойной кислоты, получают искомое соединение и используют непосредственно на стадии В.

Стадия В

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2.8, стадия В, но с использованием продуктов, полученных в Примере получения 2.9, стадия А, и Примере получения 2.10, стадия А, получают искомое соединение (86 %).

Стадия С

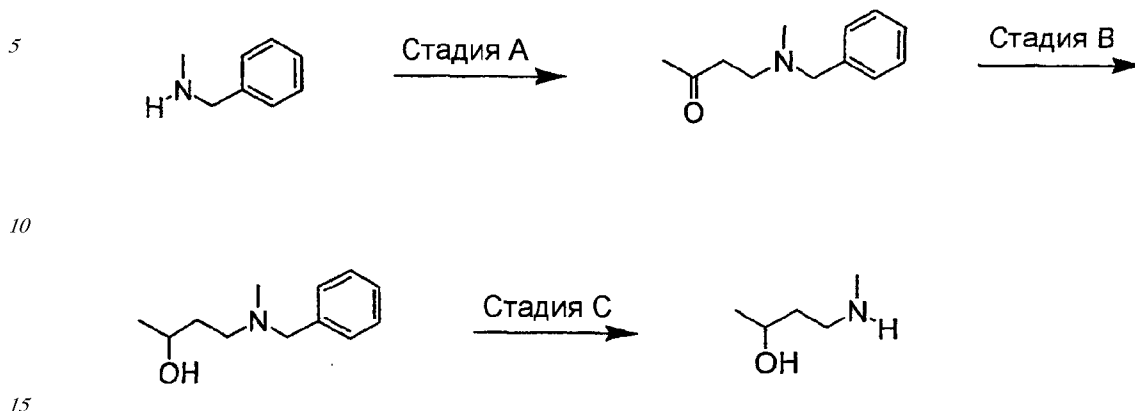
По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия В, но с использованием продукта, полученного на стадии В выше, получают искомое соединение (67 %, $MH^+ = 331$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.11Стадия А

N-Бензилпиперидон (2 г, HCl соль, гидрат) перемешивают с THF (20 мл), концентрируют досуха и помещают в высокий вакуум. Остаток разбавляют с помощью THF (20 мл) и с помощью шприца прибавляют метиллитий (2,5 экв. 1,6 N в Et₂O). После перемешивания в течение 3 ч смесь концентрируют в вакууме, разбавляют водой, экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ и сушат над Na₂SO₄. Фильтрация и концентрирование в вакууме дает искомый продукт (50 %, $MH^+ = 205$).

Стадия В

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия В, но с использованием продукта, полученного на стадии А выше, получают искомое соединение (95 %, $MH^+ = 116$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.12Стадия А

20 К N-бензил-N-метиламину (20 ммоль), растворенному в ацетоне (50 мл), прибавляют концентрированную HCl (20 ммоль), параформальдегид (30 ммоль) и 2-пропанол (2 мл). После перемешивания при кипячении с обратным

25 холодильником в течение ночи смесь концентрируют в вакууме, разбавляют водой, подщелачивают до pH = 14 и экстрагируют эфиром. Органическую фазу сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая искомый продукт (98 %), который используют непосредственно на стадии В.

Стадия В

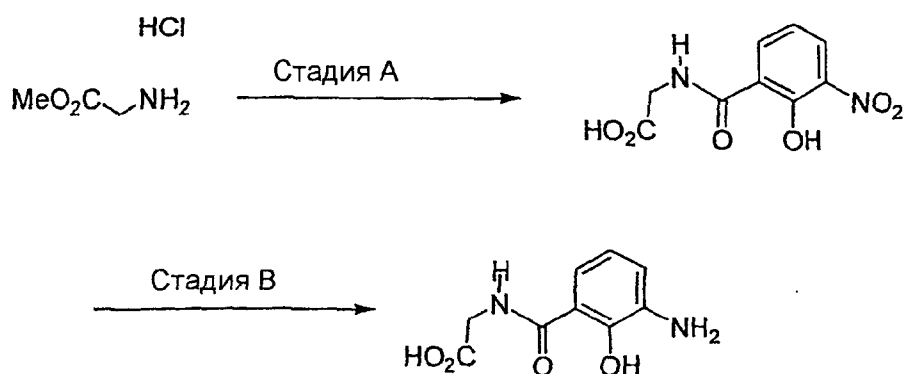
30 Продукт, полученный на стадии А выше (500 мг), растворяют в MeOH (20 мл) и к нему прибавляют NaBH₄ (50 мг). После перемешивания в течение 10 мин

35 раствор концентрируют в вакууме, получая искомое соединение, которое используют непосредственно на стадии С без очистки.

Стадия С

40 Продукт, полученный на стадии В выше, разбавляют с помощью MeOH (20 мл) и к этому прибавляют AcOH (0,1 мл), каталитическое количество Pd/C (10 %) и смесь перемешивают в атмосфере H₂ (из баллона) в течение ночи. Смесь

45 фильтруют, прибавляют 4 н HCl в диоксане (1 мл) и смесь концентрируют в вакууме, получая искомое соединение, которое непосредственно используют без очистки.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.13Стадия А

20 По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия А, но с использованием метилглицината получают искомый сложный эфир. Смесь выливают в 200 мл 1 н NaOH, затем экстрагируют с помощью дихлорметана. Значение pH доводят до 1 и прибавляют NaCl до насыщения. Через несколько

25 часов полученный осадок отфильтровывают и промывают холодной водой, получая искомый продукт (42 %).

Стадия В

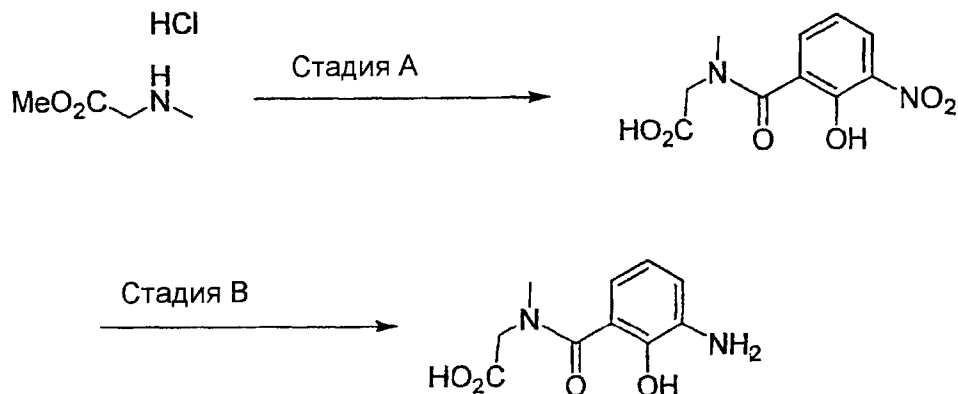
30 По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия В, но с использованием продукта, полученного на стадии А выше, получают искомое соединение (95 %).

35

40

45

50

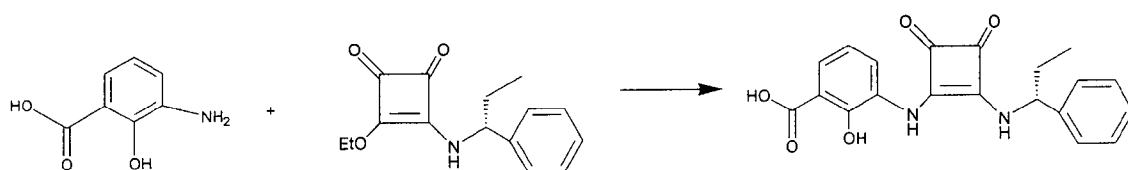
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.14Стадия А

20 По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2.13, стадия А, но с использованием метил-N-метилглицината получают искомый продукт (18 %).

Стадия В

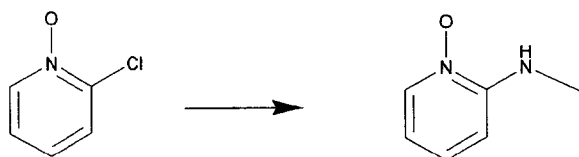
25 По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия В, но с использованием продукта, полученного на стадии А выше, получают искомое соединение (95 %, МН⁺ = 225).

30

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.15

45 Циклобутендионовый промежуточный продукт, полученный в Примере получения 87 (200 мг), DIEA (100 мкл), 3-аминосалициловую кислоту (120 мг) и EtOH (4 мл) смешивают и кипятят с обратным холодильником в течение ночи и получают искомое соединение (90 %, МН⁺ = 367).

50

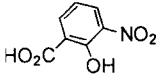
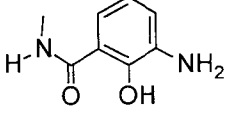
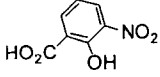
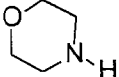
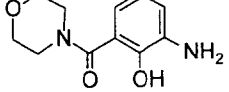
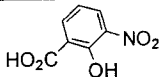
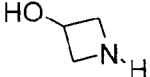
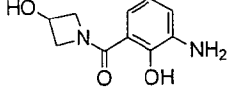
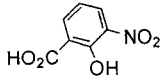
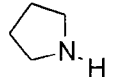
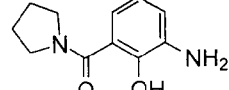
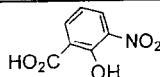
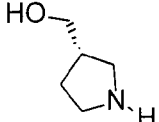
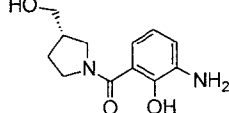
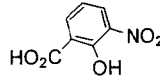
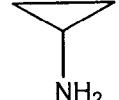
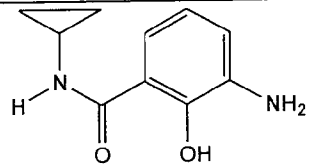
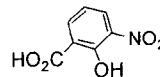
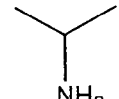
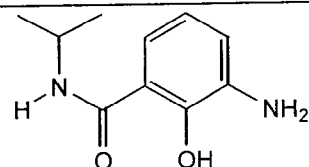
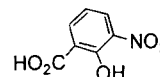
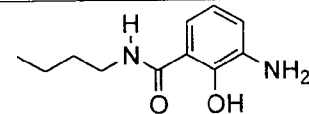
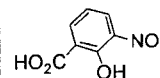
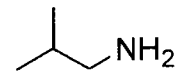
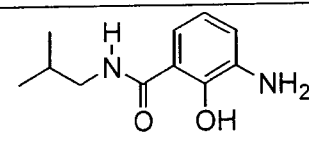
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 2.16

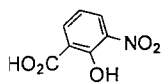
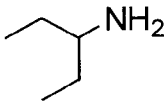
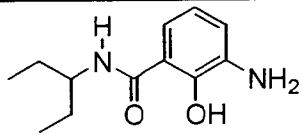
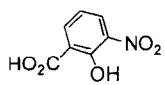
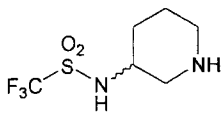
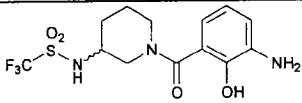
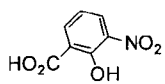
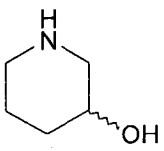
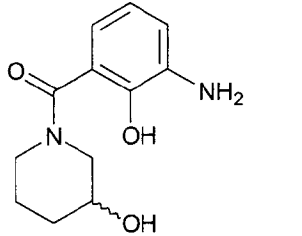
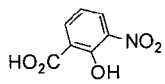
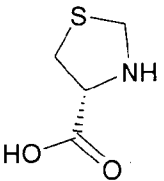
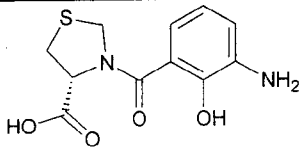
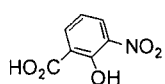
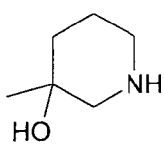
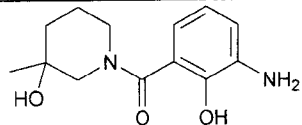
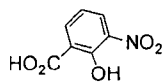
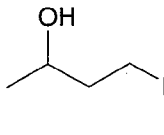
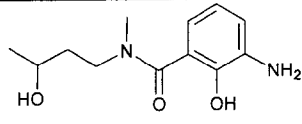
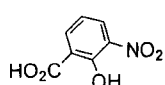
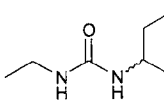
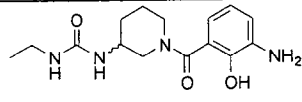
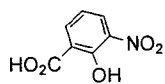
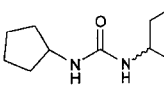
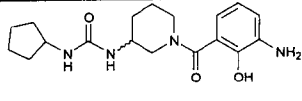
Полученный выше N-оксид (2 г) смешивают с $\text{H}_2\text{NMe}/\text{H}_2\text{O}$ (15 см^3) и нагревают при 140°C в течение ночи. Прибавляют карбонат калия (1,3 г) и смесь концентрируют в вакууме. Экстракция с помощью EtOH и концентрирование фильтрата в вакууме дает 1,56 г неочищенного амина ($\text{MH}^+ = 125$).

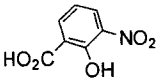
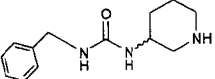
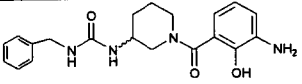
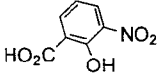
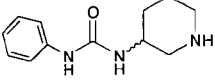
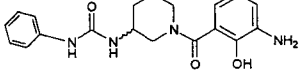
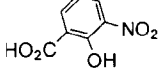
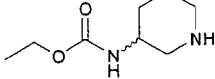
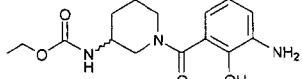
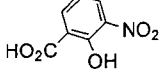
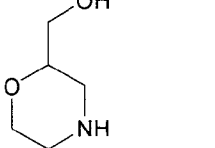
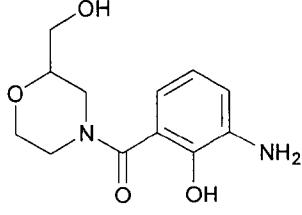
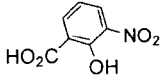
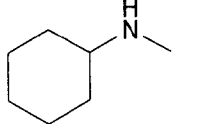
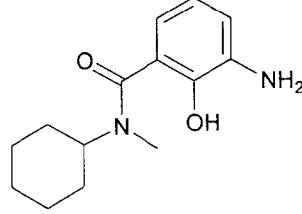
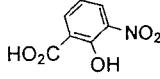
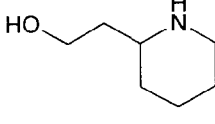
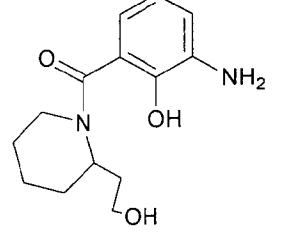
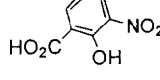
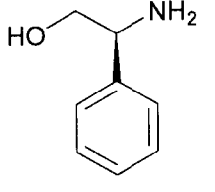
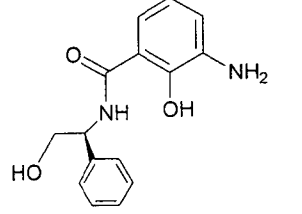
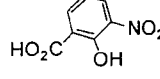
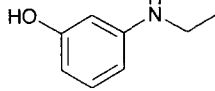
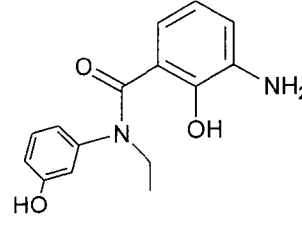
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 3 - 10.50

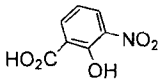
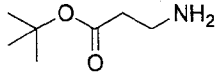
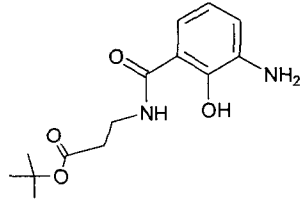
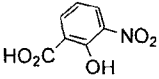
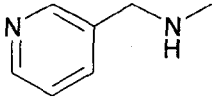
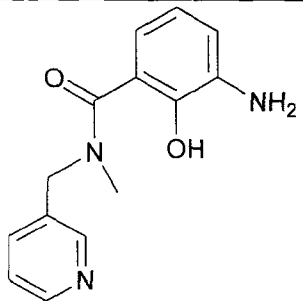
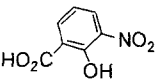
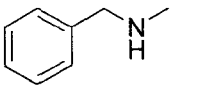
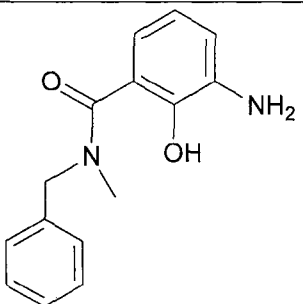
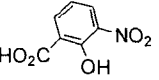
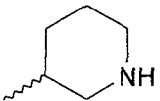
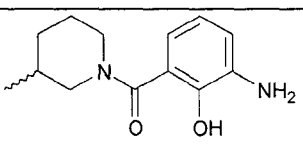
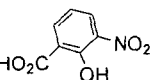
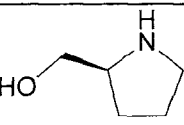
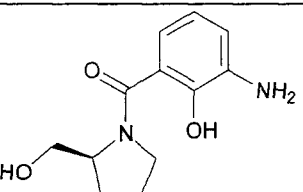
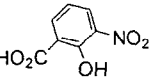
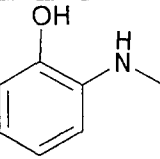
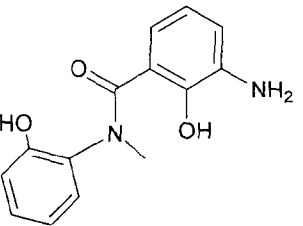
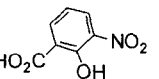
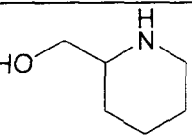
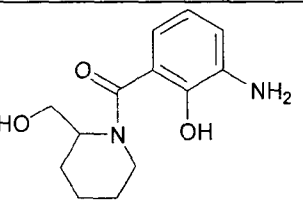
По методикам, описанным в Примерах получения 1 - 2, но с использованием карбоновой кислоты, амина и реагента для сочетания [DCC (Пример получения 1) или PyBrop (Пример получения 2)], указанного в приведенной ниже таблице, указанные амиды получают и используют без дополнительной очистки.

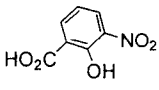
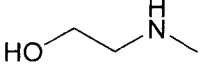
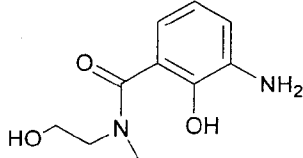
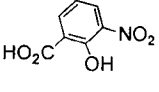
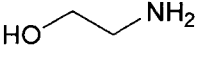
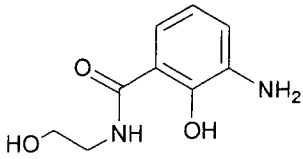
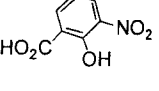
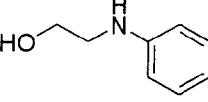
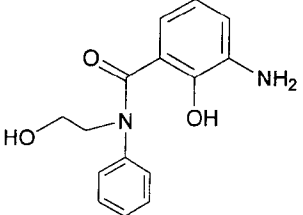
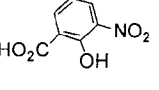
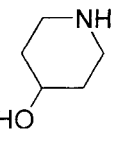
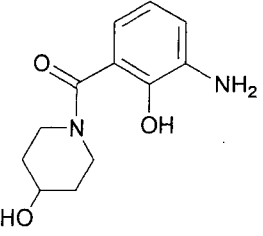
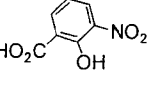
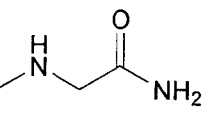
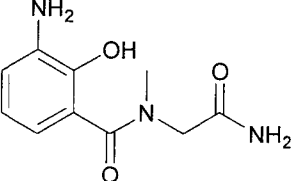
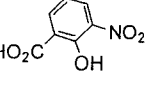
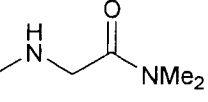
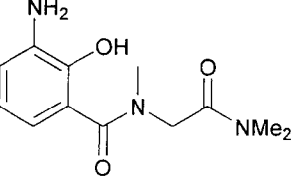
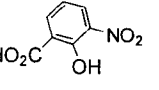
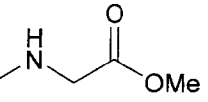
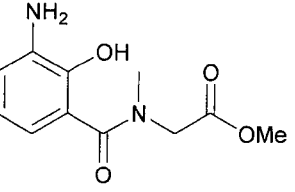
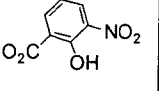
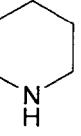
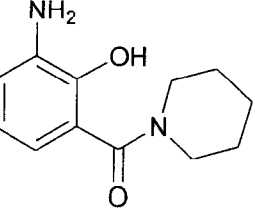
Пример получения	Карбоновая кислота	Амин	Продукт	1. Реагент для сочетания 2. Выход, % 3. MH^+
3				1. PyBrop 2. 87%, 86% 3. 181
4				1. PyBroP 2. 49% 3. 209
5		NH_3		1. PyBroP 2. 95% 3. 153

6		—NH_2		1. PyBroP 2. 83% 3. 167
7				1. PyBroP 2. 76% 3. 223
8				1. PyBroP 2. 65,53 3. 209
9				1. PyBroP 2. 59,69 3. 207
10				1. PyBroP 2. 49,86 3. 237
10.1				1. PyBroP 2. 30,88 3. 193
10.2				1. PyBroP 2. 26,87 3. 195
10.3				1. PyBroP 2. 38 3. 209
10.4				1. PyBroP 2. 29 3. 209

10.5				1. PyBroP 2. 38 3. 223
10.6		2.7 		1. PyBroP 2. 32,99 3. 367,9
10.7				1. PyBroP 2. 35,99 3. 237
10.8				1. DCC 2. 30,99 3. 269
10.9		2.11 		1. PyBroP 2. 58,95 3. 233.1
10.10		2.12 		1. PyBroP 2. 42,95 3. 238,9
10.13		2.4 		1. PyBroP 2. 51,95 3. 307
10.14		2.2 		1. PyBroP 2. 55 3. 347

10.15		2.1 		1. PyBroP 2. 41 3. 369,1
10.16		2.3 		1. PyBroP 2. 56 3. 354.9
10.17		2.5 		1. PyBroP 2. 56 3. 308
10.18		12.4 		1. PyBroP 2. 10,95 3. 252,9
10.19				1. PyBroP 2. 42,95 3. 249
10.20				1. PyBroP 2. 15,95 3. 264,9
10.21				1. PyBroP 2. 64,95 3. 273
10.22				1. PyBroP 2. 45,95 3. 273

10.23				1. PyBroP 2. 44,95 3. 281
10.24				1. PyBroP 2. 41,95 3. 281,1
10.25				1. PyBroP 2. 48,95 3. 257
10.26				1. DCC 2. 15,99 3. 235
10.28				1. PyBroP 2. 52,95 3. 237,1
10.29				1. PyBroP 2. 31,95 3. 259,1
10.30				1. PyBroP 2. 54,95 3. 250,9

10.31				1. PyBroP 2. 64,95 3. 210,9
10.32				1. PyBroP 2. 47,95 3. 197
10.33				1. PyBroP 2. 47,95 3. 273
10.34				1. PyBroP 2. 51,95 3. 237,1
10.35				1. PyBroP 2. 60,90 3. 224
10.36				1. PyBroP 2. 65,99 3. 252
10.37				1. PyBroP 2. 58,99 3. 239
10.38				1. PyBroP 2. 35,99 3. 221,1

10.39				1. PyBroP 2. 42,99 3. 235,2
10.40				1. DCC 2. 32,99 3. 293,1
10.41				1. PyBroP 2. 45,99 3. 223,1
10.42				1. PyBroP 2. 55,81 3. 251,1
10.43				1. PyBroP 2. 68,66 3. 224,9
10.44				1. PyBroP 2. 68,66 3. 241,1
10.45		12.3 		1. PyBroP 2. 44,40 3. 295
10.46				1. DCC 2. 37,81 3. 265

10

15

20

25



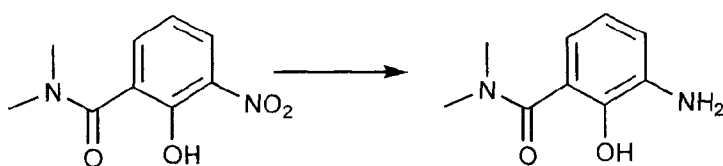
35

40



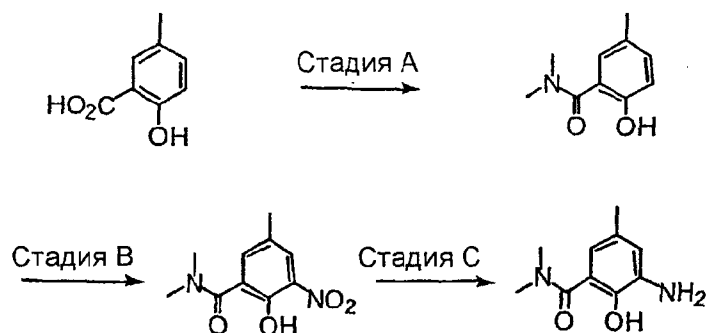
К веществу, полученному на стадии А, разбавленному дихлорметаном (50 мл) и охлажденному до 0 °С, прибавляют диметиламин в THF (2 N раствор, 24,6 мл) и триэтиламин (4 экв.). После перемешивания в течение 24 ч при комнатной температуре смесь концентрируют в вакууме, разбавляют с помощью 1 М гидроксида натрия (30 мл) и через полчаса промывают дихлорметаном. Водную фазу подкисляют с помощью 6 М HCl (водный раствор), экстрагируют дихлорметаном и органическую фазу промывают водой, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют и получают искомое соединение (3,2 г, 93 %).

Стадия С



Смесь продукта, полученного на стадии В выше (6 г), 10 % Pd/C (0,6 г) и EtOH (80 мл) в приборе Парра для встряхивания перемешивают в атмосфере водорода (40 фунтов/дюйм²) при комнатной температуре в течение 2 дней. Фильтрование через целит и концентрирование в вакууме дает искомый продукт (5,1 г, 99 %, МН⁺ = 181).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 11



Стадия А

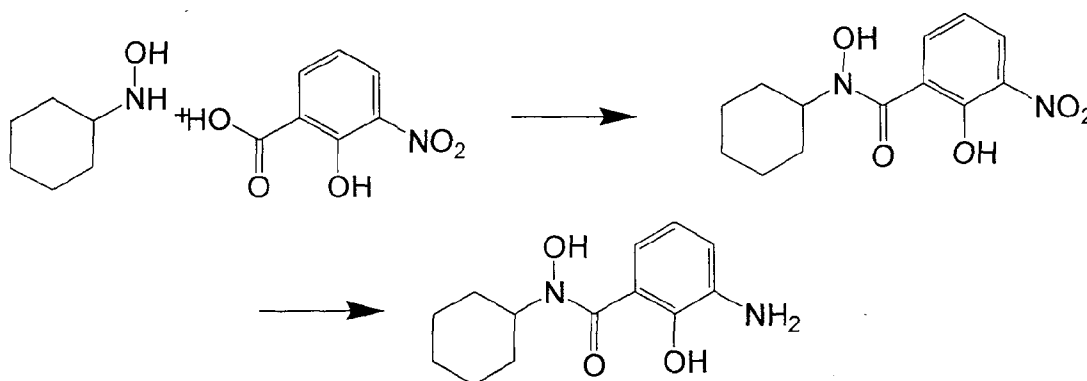
По методике, аналогичной описанной в Примере получения 1, но с использованием диметиламина (2 М в THF, 33 мл) и 5-метилсалициловой кислоты (5 г) получают искомый продукт (6,5 г).

Стадия В

Азотную кислоту (0,8 мл) в H_2SO_4 прибавляют к охлажденной ($-20\text{ }^{\circ}C$) суспензии продукта, полученного на стадии А выше (3 г), в H_2SO_4 (25 мл). Смесь обрабатывают с помощью 50 % NaOH (водный раствор), прибавляя его по каплям, экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , сушат над безводным $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт в виде неочищенного твердого вещества (2,1 г, 44 %, $MH^+ = 225$).

Стадия С

Продукт получают таким же образом, как описано на стадии В Примера получения 2 (0,7 г, 99 %, $MH^+ = 195$).

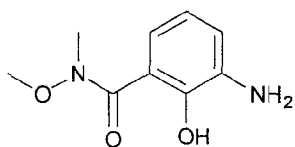
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 11.1Стадия А

Полученный выше амин вводят в реакцию с кислотой с использованием методики, приведенной в Примере получения 2, стадия А, и получают искомый амид (54 %).

Стадия В

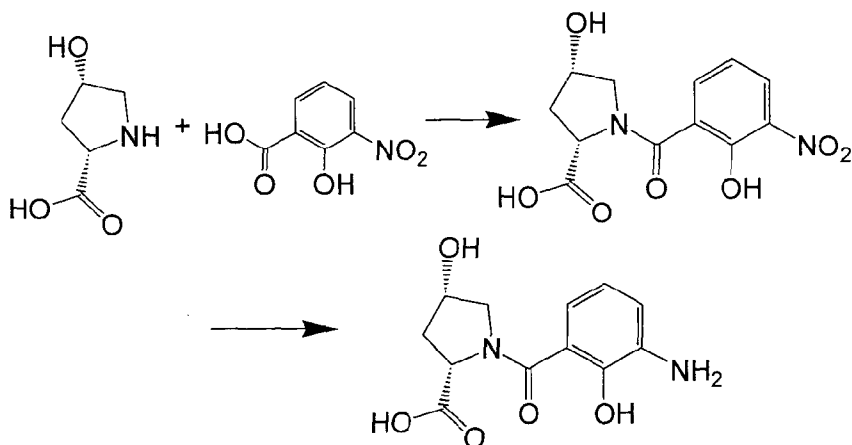
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (1,22 г) растворяют в воде (4 мл), а затем прибавляют $\text{NH}_3/\text{H}_2\text{O}$ (300 мкл). Затем этот раствор прибавляют к продукту, полученному на стадии А (200 мг), в диоксане (4 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Неочищенное вещество очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 20:1) и получают 100 мг продукта (56 %, $\text{Mn}^+ = 251$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 11.2



По методикам, описанным в Примере получения 11.1, стадии А и В, но с использованием N-метилметоксиамина получают искомое соединение (86 %, $\text{Mn}^+ = 181$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 11.10



Стадия А

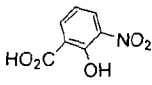
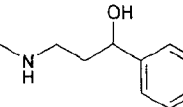
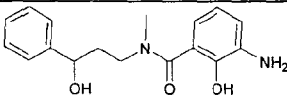
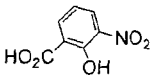
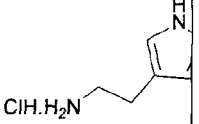
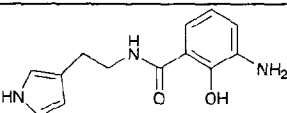
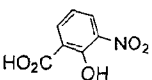
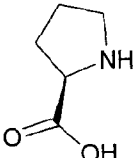
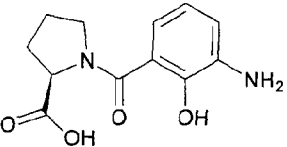
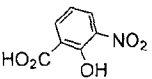
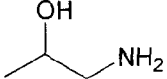
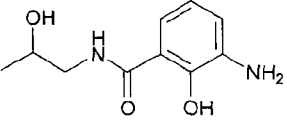
По методике, приведенной в Примере получения 1, но с использованием N-гидроксисукцинимид и 2 % DMF в CH_2Cl_2 получают искомый амид (33 %, $\text{MH}^+ = 297$).

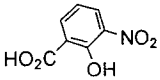
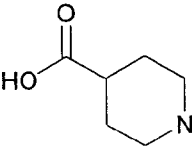
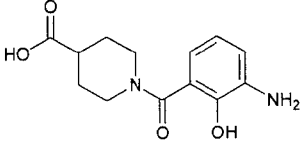
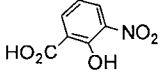
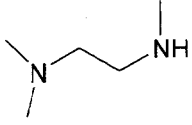
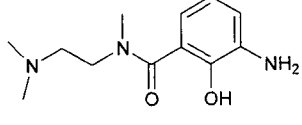
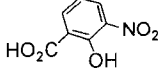
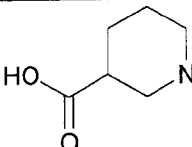
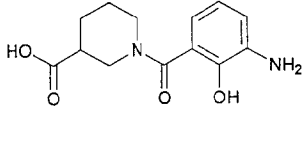
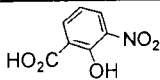
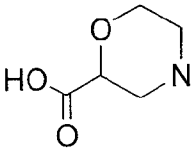
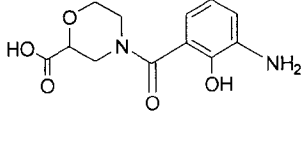
Стадия В

По методике, приведенной в Примере получения 2, стадия В, получают амин (99 %, $\text{MH}^+ = 267$).

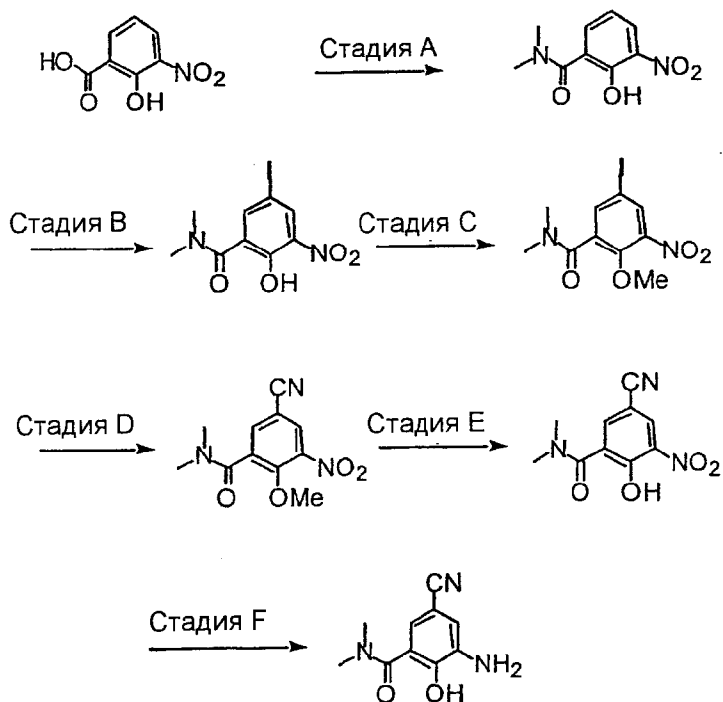
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 11.11 – 11.18

По методикам, описанным в Примере получения 11.11, но с использованием указанных карбоновой кислоты, амина и реагента для сочетания DCC указанные амиды получают и используют без дополнительной очистки.

Пример получения	Карбоновая кислота	Амин	Продукт	1. Выход, % 2. MH^+
11.11				1. 45,92 2. 310,0
11.12				1. 45,95 2. 247,2
11.13				1. 85,85 2. 251,1
11.14				1. 99,92 2. 211,1

11.15				1. 48,84 2. 265
11.16				1. 78,91 2. 238,1
11.17				1. 67,90 2. 265,1
11.18				1. 28,99 2. 267

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 12



Стадия А

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия А, но с использованием диэтиламина вместо R- (+)-3-пирролидинола получают искомый продукт.

Стадия В

Продукт, полученный на стадии А выше (8 г), смешивают с йодом (9,7 г), сульфатом серебра (11,9 г), EtOH (200 мл) и водой (20 мл) и перемешивают в течение ночи. Фильтрование, концентрирование фильтрата, повторное растворение в CH₂Cl₂ и промывка с помощью 1 М HCl (водный раствор) дает раствор органического вещества, который сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт (7,3 г, 57 %, МН⁺ = 337).

Стадия С

Продукт, полученный на стадии В выше (3,1 г), смешивают с DMF (50 мл) и MeI (0,6 мл). Порциями прибавляют NaN (60 % в минеральном масле, 0,4 г) и смесь перемешивают в течение ночи. Концентрирование в вакууме дает остаток, который разбавляют с помощью CH₂Cl₂, промывают с помощью 1 М NaOH (водный раствор), сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка на колонке с силикагелем (EtOAc/Hex, 1:1) дает искомое соединение (1,3 г, 41 %, МН⁺ = 351).

Стадия D

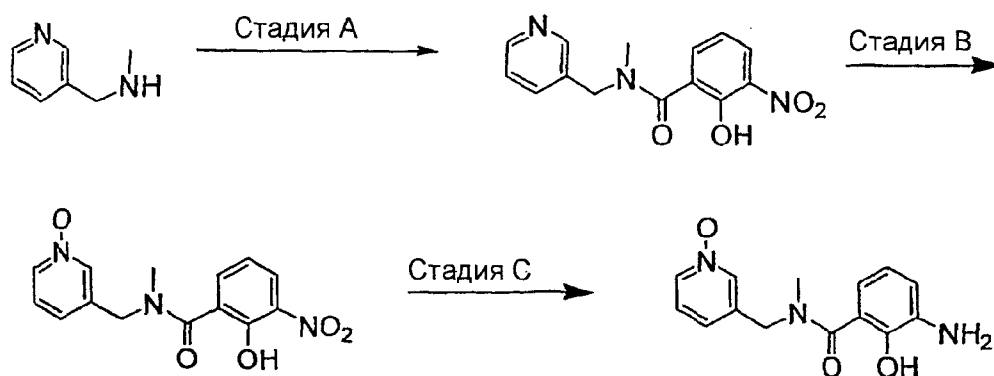
Продукт, полученный на стадии D выше (200 мг), Zn(CN)₂ (132 мг), Pd(PPh₃)₄ (130 мг) и DMF (5 мл) нагревают при 80 °C в течение 48 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют с помощью EtOAc и 2 М NH₄OH. После энергичного встряхивания экстракт органических веществ сушат над безводным MgSO₄, фильтруют, концентрируют в вакууме и очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc/Hex, 1:1), получая искомое соединение (62 мг, 44 %, МН⁺ = 250).

Стадия Е

ВВг₃ (1,3 мл, 1 М в CH₂Cl₂) прибавляют к раствору в CH₂Cl₂ (5 мл) продукта, полученного на стадии D выше (160 мг), и перемешивают в течение 30 мин. Смесь разбавляют водой, экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, получая искомое соединение (158 мг, МН⁺ = 236).

Стадия F

Смесь продукта, полученного на стадии Е выше (160 мг), оксида платины (83 %, 19 мг) и EtOH (20 мл) перемешивают в атмосфере водорода (25 - 40 фунтов/дюйм²) в течение 1,5 ч. Фильтрация через целит и концентрирование в вакууме дает продукт (165 мг, МН⁺ = 206).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 12.1Стадия А

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия А, но с использованием 3-(метиламинометил)-пиридина и 3-нитросалициловой кислоты получают искомое соединение (41 %).

Стадия В

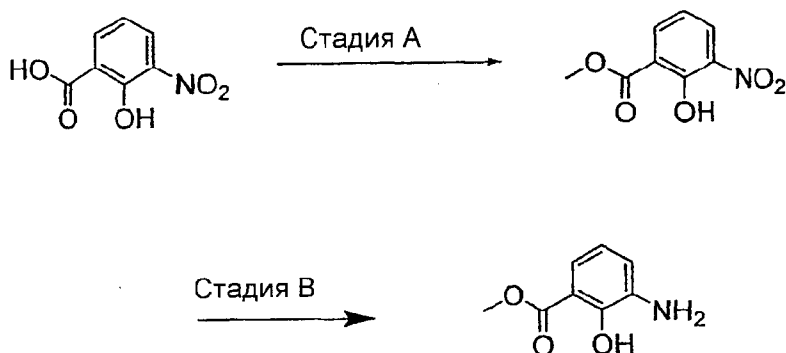
Соединение, полученное на стадии А выше (0,3 г), разбавляют с помощью хлороформа (15 мл) и перемешивают с *m*CPBA (0,4 г) в течение 2 ч. Очистка с

помощью хроматографии на колонке (диоксид кремния, 10 % MeOH/CH₂Cl₂) дает пиридил-N-оксид (0,32 г, 100 %, МН⁺ = 303,9).

Стадия С

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 11.1, стадия В, но с использованием продукта, полученного на стадии В выше, получают искомое соединение (15 %, МН⁺ = 274).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 12.2



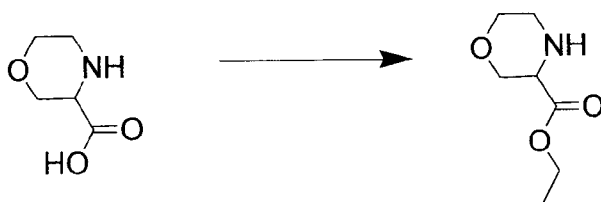
Стадия А

3-Нитросалициловую кислоту (4 г) в MeOH (100 мл) и концентрированную H₂SO₄ (1 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, концентрируют в вакууме, разбавляют с помощью CH₂Cl₂ и сушат над Na₂SO₄.

Очистка с помощью хроматографии на колонке (диоксид кремния, 5 % MeOH/CH₂Cl₂) дает метиловый сложный эфир (2,8 г, 65 %).

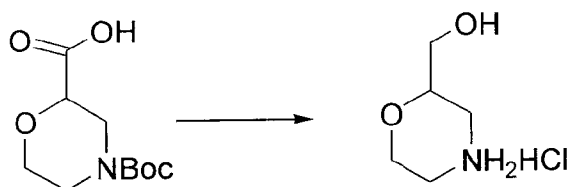
Стадия В

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия В, но с использованием продукта, полученного на стадии А выше, получают искомое соединение (95 %, МН⁺ = 167,9).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 12.3

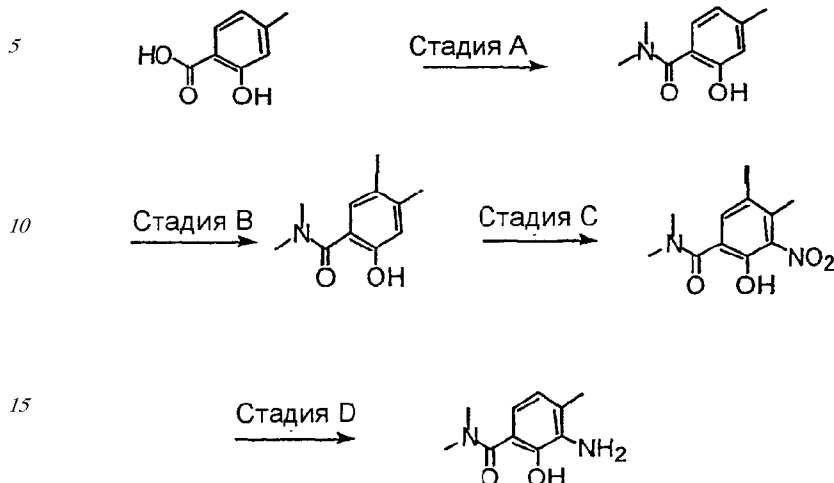
15 К морфолин-2-карбоновой кислоте (200 мг) в EtOH (40 мл) при 0 °С прибавляют ацетилхлорид (3 мл) и смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Концентрирование в вакууме, разбавление с помощью CH₂Cl₂ и промывка с помощью NaHCO₃ (водный раствор) дает искомое

20 соединение (99 %, МН⁺ = 160,1).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 12.4

30 К N-Вос-морфолин-2-карбоновой кислоте (2 г) в THF (5 мл) при 0 °С прибавляют раствор комплекса боран. THF (1 N, 10,38 мл) и смесь перемешивают в течение 30 мин при 0 °С и в течение 2 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси прибавляют воду (200 мл) и смесь экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, сушат

35 над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме, получая 490 мг продукта (26 %). Затем продукт перемешивают в 4 н HCl/диоксан и получают соль амина.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13Стадия А

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 1, но с использованием диметиламина (2 М в THF, 50 мл) и 4-метилсалициловой кислоты (15 г) получают искомое соединение (6,3 г, 35 %).

Стадия В

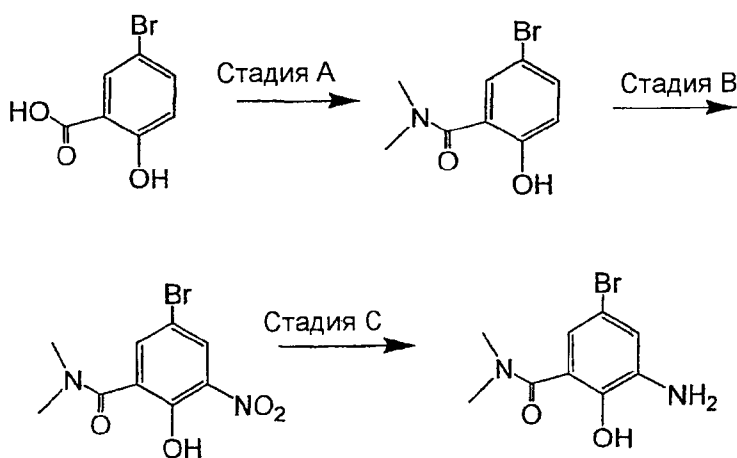
Продукт, полученный на стадии А выше (1,5 г), смешивают с йодом (2,1 г), NaHCO_3 (1,1 г), EtOH (40 мл) и водой (10 мл) и перемешивают в течение ночи. Фильтрование, концентрирование фильтрата, повторное растворение в CH_2Cl_2 и промывка с помощью 1 М HCl (водный раствор) дает раствор органического вещества, который сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке (силикагель, 0,5 - 0,7 % MeOH/ CH_2Cl_2) дает продукт (0,5 г, 20 %, $\text{Mn}^+ = 306$).

Стадия С

Азотную кислоту (3,8 мл) в AcOH (10 мл) прибавляют к продукту, полученному на стадии В выше (0,8 г), и смесь перемешивают в течение 40 мин. Смесь разбавляют водой и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт в виде оранжевого твердого вещества (0,8 г, 92 %, $\text{Mn}^+ = 351$).

Стадия D

Смесь продукта, полученного на стадии С выше (800 мг), 10 % Pd/C (100 мг) и EtOH/MeOH (40 мл) в приборе Парра для встряхивания перемешивают в атмосфере водорода (45 фунтов/дюйм²) в течение 1,5 ч. Фильтрование через целит и концентрирование в вакууме дает искомый продукт и после очистки с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (диоксид кремния, 10 % MeOH/CH₂Cl₂, насыщенный с помощью NH₄OH) получают продукт (92 мг, 22 %, МН⁺ = 195).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.1Стадия А

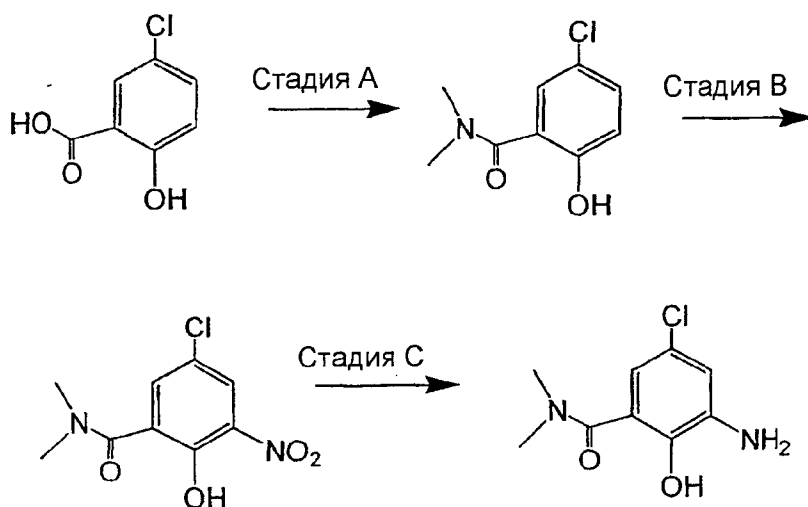
По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия А, но с использованием диметиламина (2 М в THF, 23 мл) и 5-бромсалициловой кислоты (5 г) получают искомое соединение (4,2 г, 75 %, МН⁺ = 244).

Стадия В

Азотную кислоту (10 мл) в AcOH (100 мл) прибавляют к продукту, полученному на стадии А выше (2 г) и смесь перемешивают в течение 20 мин. Смесь разбавляют водой и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт в виде желтого твердого вещества (1,9 г, 80 %, МН⁺ = 289).

Стадия С

Продукт, полученный на стадии В выше (1,9 г), частично растворяют в EtOH (50 мл). Прибавляют концентрированную HCl в EtOH (5 мл в 40 мл), а затем $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (5,74 г) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют с помощью CH_2Cl_2 и промывают с помощью NaHCO_3 , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт в виде твердого вещества (185 мг, 9 %, $\text{MH}^+ = 259$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.2Стадия А

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия А, но с использованием диметиламина (2 М в THF, 29 мл) и 5-хлорсалициловой кислоты (5 г), получают искомое соединение (4,5 г, 78 %, $\text{MH}^+ = 200$).

Стадия В

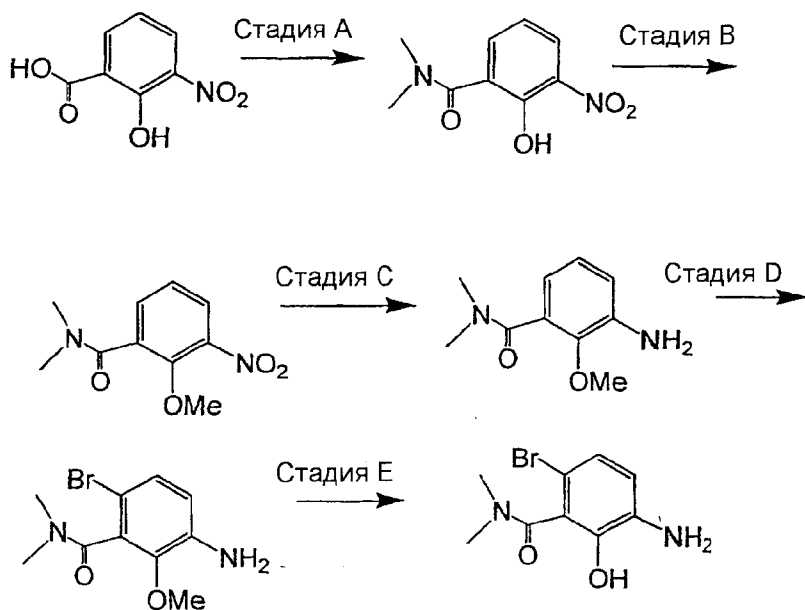
Азотную кислоту (10 мл) в AcOH (100 мл) прибавляют к продукту, полученному на стадии А выше (2 г) и смесь перемешивают в течение 20 мин. Смесь разбавляют водой и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , сушат над безводным

MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт в виде твердого вещества (2,2 г, 88 %, МН+ = 245).

Стадия С

Продукт, полученный на стадии В выше (2,2 г), частично растворяют в EtOH (50 мл). Прибавляют концентрированную HCl в EtOH (5 мл в 40 мл), а затем SnCl₂·2H₂O (7,01 г) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют с помощью CH₂Cl₂ и нейтрализуют с помощью NaOH. Всю эмульсию фильтруют через целит, слои разделяют и органический слой сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают твердое вещество (540 мг, 22 %, МН+ = 215).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.3



Стадия А

3-Нитросалициловую кислоту (10 г), PyBrOP (20,52 г) и DIEA (28 мл) в безводном CH₂Cl₂ (200 мл) смешивают и перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Прибавляют диметиламин (2 М в THF, 55 мл) и реакционную

смесь перемешивают в течение выходных дней. Смесь экстрагируют с помощью 1 н NaOH (водный раствор) и органическую фазу отбрасывают. Водную фазу подкисляют с помощью 1 н HCl (водный раствор), экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Масло растворяют в эфире и твердое вещество измельчают, растирают в эфире и получают 4,45 г твердого вещества (39 %, $\text{MH}^+ = 211$).

Стадия В

Продукт, полученный на стадии А (2,99 г), K_2CO_3 (9,82 г) и йодметан (8,84 мл) смешивают в ацетоне и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Масло растворяют в CH_2Cl_2 и промывают с помощью 1 н NaOH, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 3,3 г масла (99 %, $\text{MH}^+ = 225$).

Стадия С

Неочищенный продукт, полученный на стадии В (3,3 г), перемешивают с 10 % Pd/C (350 мг) в EtOH (50 мл) в атмосфере газообразного водорода при 20 фунтах/дюйм² в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит и фильтрат концентрируют в вакууме и получают 2,34 г твердого вещества (85 %, $\text{MH}^+ = 195$).

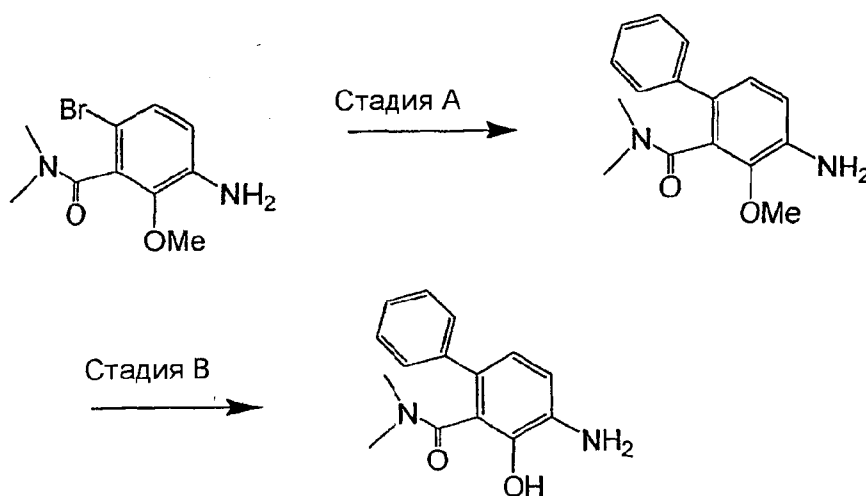
Стадия D

Продукт, полученный на стадии С (469 мг), растворяют в AcOH (6 мл). К реакционной смеси по каплям прибавляют 1,95 М Br_2 в AcOH (1,23 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси при 0 °C прибавляют 50 % NaOH и смесь экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (диоксид кремния, 5 % MeOH/ CH_2Cl_2), получая искомый продукт (298 мг, 23 %, $\text{MH}^+ = 273$).

Стадия Е

ВВг₃ (2,14 мл, 1 М в CH₂Cl₂) прибавляют к раствору в CH₂Cl₂ (8 мл) продукта, полученного на стадии D выше (290 мг), и перемешивают в течение ночи.

Образовавшееся твердое вещество отфильтровывают, растворяют в MeOH/CH₂Cl₂ и очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (диоксид кремния, 5 % MeOH/ CH₂Cl₂), получая искомый продукт (137 мг, 49 %, МН⁺ = 259).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.4Стадия А

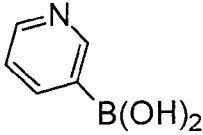
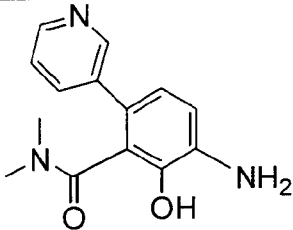
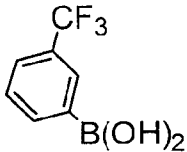
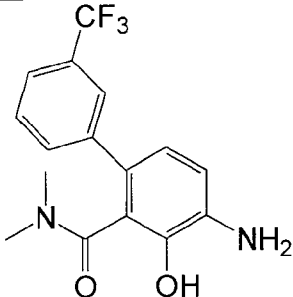
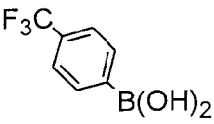
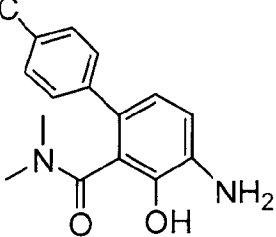
К продукту, полученному в Примере получения 13.3, стадия D (200 мг), прибавляют фенилбороновую кислоту (98 мг), PdCl₂(PPh₃)₂ (51 мг) и Na₂CO₃ (155 мг) в THF/H₂O (4 мл/1 мл). Раствор нагревают при 80 °C в течение ночи. К реакционной смеси прибавляют EtOAc и промывают с помощью 1 N NaOH. Органический слой сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенную реакционную смесь очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (5 % MeOH/ CH₂Cl₂) и получают 128 мг масла (65 %, МН⁺ = 271).

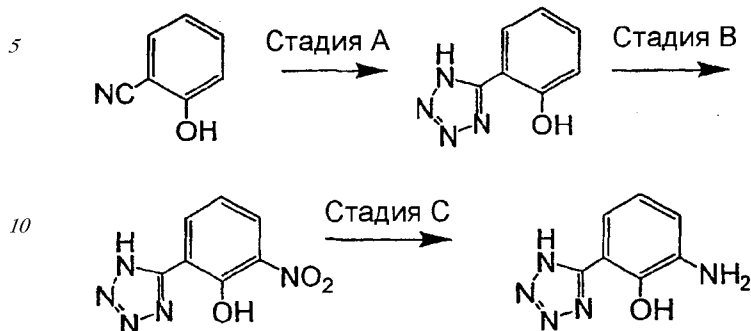
Стадия В

По методике, аналогичной описанной в Примере получения 13.3, стадия Е и с использованием продукта, полученного на стадии А выше, получают искомое соединение (0,1 г, 69 %, $MH^+ = 257,1$).

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 13.5 - 13.7

По методикам, описанным в Примере получения 13.4, но с использованием бороновой кислоты, полученной в Примере получения, указанном в приведенной ниже таблице, получают амины.

Пример получения	Бороновая кислота	Продукт	1. Выход(%) 2. MH^+
13.5			1. 15% 2. 258
13.6			1. 32% 2. 325
13.7			1. 18% 2. 325

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.8Стадия А

20 2-Цианфенол (500 мг), азид натрия (819 мг) и триэтиламингидрохлорид (1,73 г) смешивают в безводном толуоле и нагревают при 99 °С в течение ночи. После охлаждения реакционной смеси продукт экстрагируют с помощью H₂O. Водный

25 слой подкисляют с помощью концентрированной HCl, прибавляя ее по каплям, и получают осадок, который отфильтровывают и получают продукт (597 мг, 87 %, МН⁺ = 163).

Стадия В

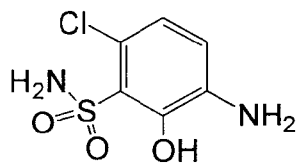
30 Азотную кислоту (0,034 мл) в AcOH (5 мл) прибавляют к продукту, полученному на стадии А выше (100 мг), в AcOH и смесь перемешивают в течение 1 ч. К реакционной смеси прибавляют CH₂Cl₂ и H₂O. Органический слой сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают масло.

35 Растирание с эфиром дает продукт в виде твердого вещества (12 мг, 9 %, МН⁺ = 208).

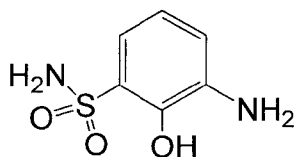
Стадия С

40 Продукт, полученный на стадии С (56 мг), перемешивают с 10 % Pd/C (20 мг) в EtOH/MeOH (15 мл) в атмосфере газообразного водорода в течение ночи.

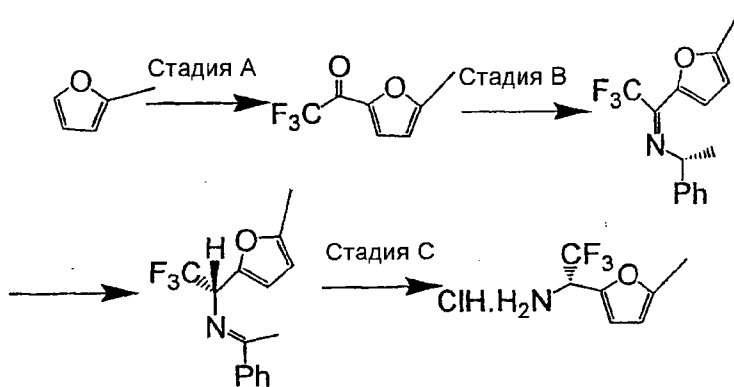
45 Реакционную смесь фильтруют через целит, фильтрат концентрируют в вакууме и получают 29 мг твердого вещества (62 %, МН⁺ = 178).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.9

Амин получают по методике, раскрытой в Заявке на патент WO 01/68570.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.10

Амин получают по методике, раскрытой в Заявке на патент WO 01/68570.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.11Стадия А

По методике, описанной в Примере получения 88.2, стадия А, получают кетон (6,4 г, 36 %).

Стадия В

К раствору кетона (1 г) и 2-*R*-метилбензиламина (0,73 мл) в безводном толуоле (20 мл) при комнатной температуре в течение 1,5 ч прибавляют 1 н TiCl₄ в толуоле (3 мл). Осадок отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме и очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (Hex/EtOAc, 18/1) и получают 800 мг продукта (71 %).

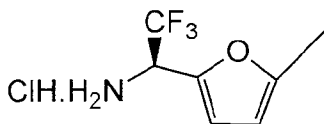
Стадия С

Имин, полученный выше (760 мг), и DBU (800 мкл) перемешивают без растворителя в течение 4 ч. Неочищенную реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (Hex/EtOAc, 8/1) и получают 600 мг продукта (79 %).

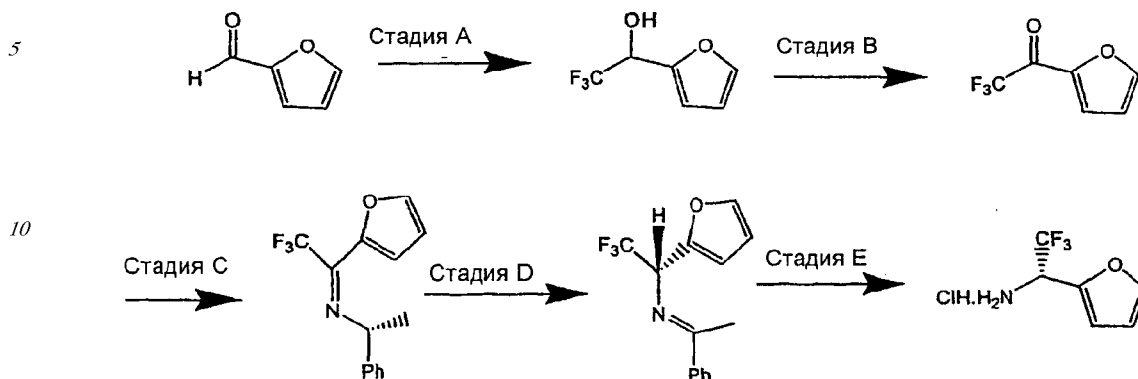
Стадия D

Имин, полученный на стадии С (560 мг), растворяют в эфире (8 мл). Прибавляют 3 N HCl (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Эфирный слой отделяют и концентрируют в вакууме и получают 400 мг гидрохлорида амина (93 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.12



Искомое соединение получают аналогично тому, как это сделано в Примере получения 13.11, но с использованием 2-*S*-метилбензиламина вместо 2-*R*-метилбензиламина (69 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.13Стадия А

20 При комнатной температуре CsF (60 мг) прибавляют к смеси фурфурала (1,3 мл) и TMS-CF₃ (2,5 г) и перемешивают при комнатной температуре (24 ч) и кипятят с обратным холодильником в течение еще 12 ч. Прибавляют 3 N HCl (40 мл) и через 4 ч смесь экстрагируют эфиром, промывают рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют в вакууме и получают продукт (2,6 г, 100 %).

25

Стадия В

30 К раствору полученного выше спирта (2,6 г) в CH₂Cl₂ при комнатной температуре порциями прибавляют реагент Десса-Мартина (10 г) и 1 каплю воды. После перемешивания в течение 3 ч при комнатной температуре прибавляют 10 % Na₂S₂O₃ (60 мл) и после перемешивания в течение ночи твердое вещество отфильтровывают и фильтрат экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. К остатку прибавляют смесь эфир/гексан (1 : 2; 30 мл), фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме и получают продукт (2 г, 78 %).

40

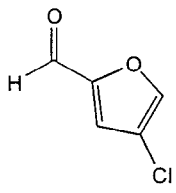
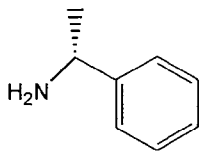
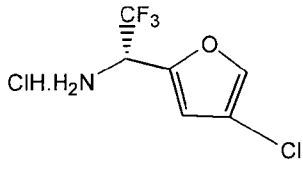
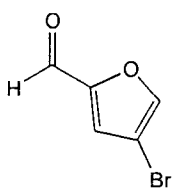
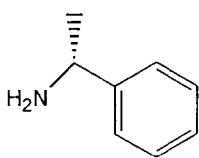
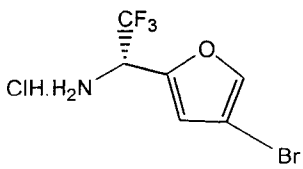
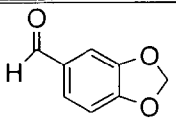
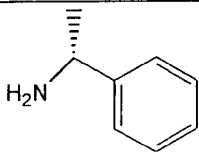
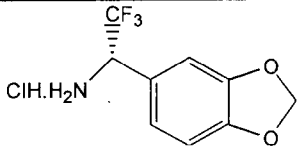
Стадия С

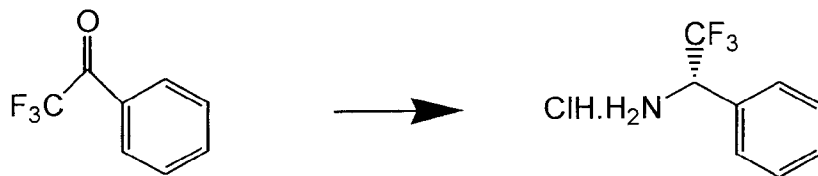
45 По методикам, описанным в Примере получения 13.11, стадии В, С и D, получают соль амина.

50

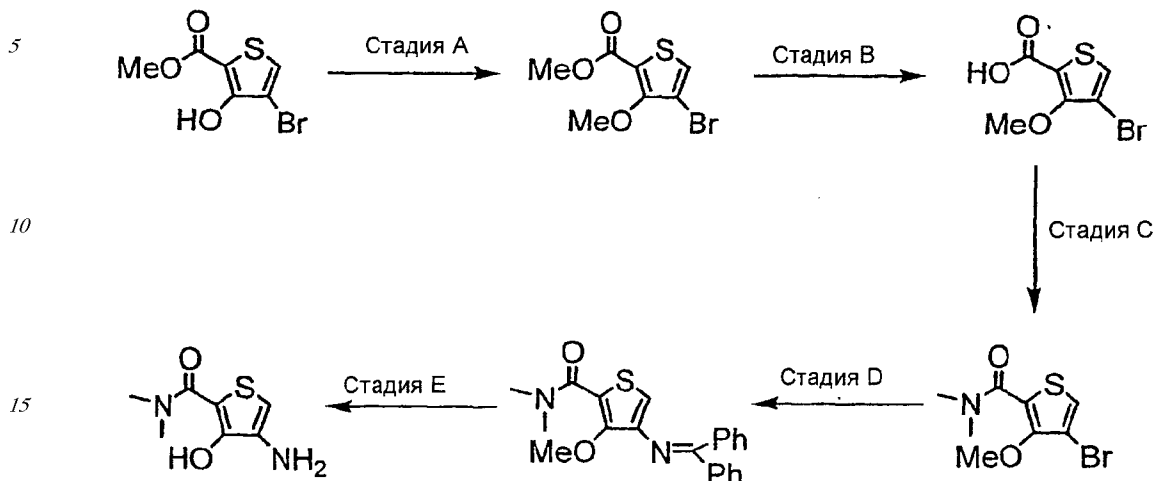
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 13.15 - 13.17

По методике, приведенной в Примере получения 13.13, но с использованием синтезированных или продажных альдегидов получают оптически чистые амины, приведенные в представленной ниже таблице.

Пример получения	Альдегид	Амин	Продукт	Выход(%)
13.15				20%
13.16				31%
13.17				66%

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.18

Искомое соединение получают из трифторфенилкетона по методикам, описанным в Примере получения 13.11, стадии В, С и D (68 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.19Стадия А

20 Метил-3-гидрокси-4-бром-2-тиофенкарбоксилат (10,0 г, 42,2 ммоль) растворяют в 250 мл ацетона. Прибавляют карбонат калия (30,0 г, 217,4 ммоль), а затем

25 раствор йодметана (14,5 мл, 233,0 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтруют, твердое вещество промывают ацетоном (~200 мл). Фильтрат и промывочный раствор концентрируют при пониженном давлении с получением

30 твердого вещества, которое дополнительно сушат в высоком вакууме, получая 13,7 г (100 %) метил-3-метокси-4-бром-2-тиофенкарбоксилата ($MH^+ = 251,0$).

Стадия В

35 Метил-3-метокси-4-бром-2-тиофенкарбоксилат (13,7 г), полученный на стадии А, растворяют в 75 мл THF и прибавляют 1,0 М водный раствор гидроксида натрия (65 мл, 65,0 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в

40 течение 24 ч. К смеси по каплям прибавляют 1,0 М водный раствор хлористого водорода, пока pH не станет равным примерно 2. Кислую смесь экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (100 мл x 2, 50 мл). Объединенные органические экстракты

45 промывают рассолом (40 мл), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении с получением твердого вещества, 10,0 г (100 %, за две стадии) 3-метокси-4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты ($MH^+ = 237,0$).

50

Стадия С

При перемешивании к раствору 3-метокси-4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (6,5 г, 27,4 ммоль) в 140 мл CH_2Cl_2 , полученной на стадии В, прибавляют бромтрипирролидинофосфонийгексафторфосфат (PyBror , 12,8 г, 27,5 ммоль), 2,0 М раствор диметиламина в THF (34,5 мл, 69,0 ммоль) и диизопропилэтиламин (12,0 мл, 68,7 ммоль). Через 3 дня, смесь разбавляют с помощью 100 мл CH_2Cl_2 и промывают 1,0 М водным раствором гидроксида натрия (30 мл x 3) и рассолом (30 мл). Органический раствор сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют с получением масла. Это неочищенное масло очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя с помощью CH_2Cl_2 -гексаны (1 : 1, об./об.). Удаление растворителей дает твердое вещество, которое дополнительно сушат в высоком вакууме, получая 6,76 г (93 %) *N,N'*-диметил-3-метокси-4-бром-2-тиофенкарбоксамида ($\text{MH}^+ = 265,0$, $\text{M}+2 = 266,1$).

Стадия D

В высушенную в сушильном шкафу трехгорлую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником, последовательно помещают ацетат палладия (95 мг, 0,42 ммоль), (*R*)-BINAP (353 мг, 0,57 ммоль), карбонат цезия (9,2 г, 28,33 ммоль) и *N,N'*-диметил-3-метокси-4-бром-2-тиофенкарбоксамида (3,74 г, 14,2 ммоль, полученный на стадии С). Эту смесь твердых веществ продувают током азота. К этой смеси твердых веществ прибавляют толуол (95 мл), а затем бензофенонимин (3,6 мл, 21,5 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 ч. Прибавляют вторую порцию ацетата палладия (95 мг, 0,42 ммоль) и (*R*)-BINAP (353 мг, 0,57 ммоль) в 5 мл толуола. Кипячение с обратным холодильником продолжают в течение 14 ч. Прибавляют третью порцию ацетата палладия (30 мг, 0,13 ммоль) и (*R*)-BINAP (88 мг, 0,14 ммоль) и реакцию продолжают проводить при 110 °С в течение 24 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют эфиром (50 мл), фильтруют через слой целита, промывают эфиром. Фильтрат и промывочный раствор концентрируют при пониженном давлении с получением масла, которое дважды очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке с использованием CH_2Cl_2 и CH_2Cl_2 -

MeOH (200 : 1) в качестве элюентов. Удаление растворителей дает 4,1 г (79 %) амидотиофендифенилимина в виде твердого вещества ($MH^+ = 365,1$).

Стадия E

При перемешивании к раствору тиофенимина (5,09 г, 13,97 ммоль), полученному на стадии D, в 140 мл CH_2Cl_2 при $-78^\circ C$ по каплям прибавляют 1,0 М раствор трибромида бора в CH_2Cl_2 . Смесь перемешивают в течение 3 ч, одновременно медленно снижая температуру охлаждающей бани от $-78^\circ C$ до $-15^\circ C$.

Прибавляют 100 мл H_2O , смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин, затем два слоя разделяют. Органический слой (слой A)

экстрагируют с помощью H_2O (30 мл x 2). Водный слой и водные экстракты смешивают, промывают с помощью CH_2Cl_2 (30 мл) и с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ значение pH доводят до ~ 8 . Нейтрализованный

водный раствор экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (100 мл x 3), экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении, получая светло-желтое твердое вещество, 1,49 г *N,N'*-диметил-3-

гидрокси-4-амино-2-тиофенкарбоксамида (первая порция). Отделенный ранее органический слой A и органические промывочный раствор смешивают,

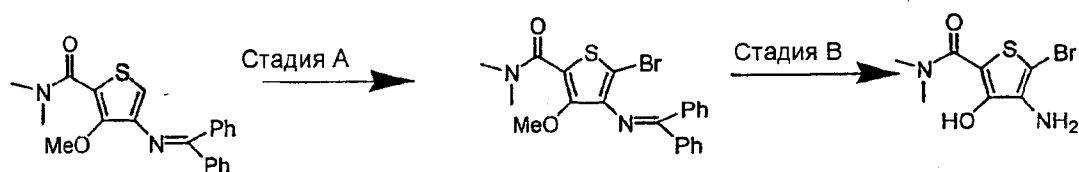
перемешивают с 30 мл 1,0 М водного раствора HCl в течение 1 ч. Эти два слоя разделяют, водный слой промывают с помощью CH_2Cl_2 (30 мл) и с помощью насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ значение pH доводят до ~ 8 и

отделенный органический слой и органические промывочный раствор смешивают, получая органический слой B. Нейтрализованный водный раствор

экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (30 мл x 4), экстракты промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют при пониженном давлении и получают 0,48 г твердого вещества в качестве второй порции искомого продукта. Органический

слой B, полученный выше, промывают рассолом и концентрируют с получением масла, которое разделяют с помощью препаративной ТСХ (тонкослойная хроматография) (CH_2Cl_2 -MeOH = 50 : 1), получая 0,45 г твердого вещества в

качестве третьей порции искомого продукта. Суммарный выход продукта, *N,N'*-диметил-3-гидрокси-4-амино-2-тиофенкарбоксамида, равен 2,32 г (89 %) ($MH^+ = 187,0$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.20Стадия А

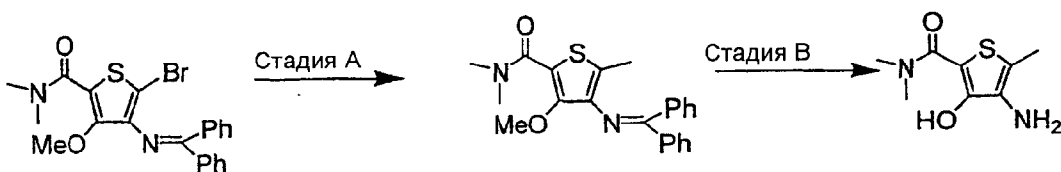
15 К продукту, полученному в Примере получения 13.19, стадия D (1,56 г), CH_2Cl_2 (55 мл) прибавляют карбонат калия (1,8 г) а затем по каплям прибавляют бром (0,45 мл). После 5 ч перемешивания к реакционной смеси прибавляют воду (100 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , который

20 затем промывают рассолом, насыщенным раствором бикарбоната натрия и повторно рассолом. Органический слой сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (CH_2Cl_2) и получают 1,6 г продукта (83 %).

25

Стадия В

30 Полученный выше продукт вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 13.19, стадия С и получают амин.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.21Стадия А

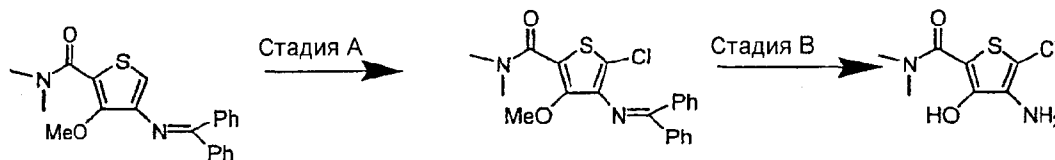
50 К продукту, полученному в Примере получения 13.20, стадия А (300 мг), THF (7 мл) при -78°C прибавляют раствор $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексанах, 0,54 мл). Через 1 ч по каплям прибавляют йодметан (0,42 мл). После 3 ч перемешивания при -78°C

реакционную смесь нагревают до комнатной температуры в течение ночи. К реакционной смеси прибавляют насыщенный раствор хлорида аммония и воду и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (CH_2Cl_2 -MeOH = от 70 : 1 до 50 : 1) и получают продукт (111 мг, 43 %).

Стадия В

Полученный выше продукт вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 13.19, стадия Е, и получают амин.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.22

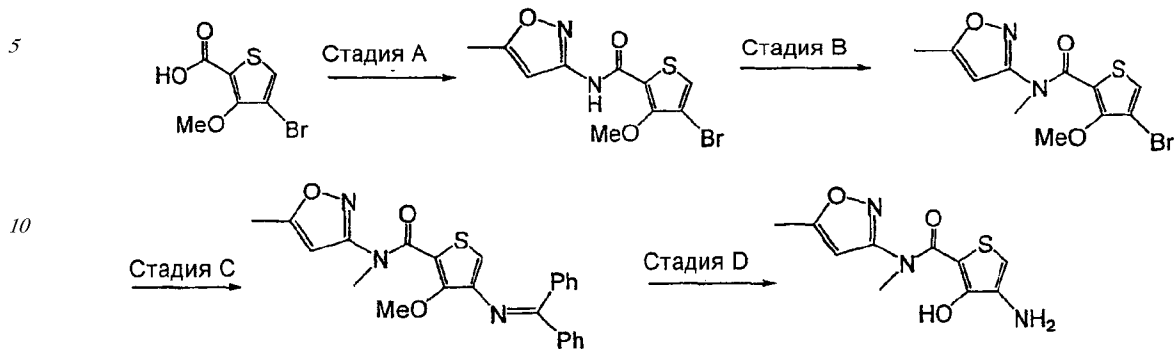


Стадия А

К продукту, полученному в Примере получения 13.19 (400 мг), стадия D, в CH_2Cl_2 -пиридин (14 мл) прибавляют N-хлорсукцинимид (220 мг). Смесь перемешивают в течение 5 ч, а затем разбавляют с помощью CH_2Cl_2 и промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (CH_2Cl_2 -MeOH = 50 : 1) и получают 180 мг продукта (64 %).

Стадия В

Полученный выше продукт (274 мг) вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 13.19, стадия Е, и получают амин (89 мг, 58 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.23Стадия А

При перемешивании к раствору кислоты (630 мг), полученной в Примере получения 13.19, стадия В, в CH_2Cl_2 (25 мл) прибавляют оксалилхлорид (235 мкл), а затем каталитическое количество DMF (10 мкл). Смесь перемешивают в течение 1 ч, затем прибавляют карбонат калия (1,8 г), а после этого - 3-амино-5-метилизоксазол (443 мг). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи и реакцию останавливают водой (25 мл). Слои разделяют и органический слой промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме.

Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (CH_2Cl_2) и получают продукт (580 мг, 78 %, $\text{MH}^+ = 317,319$).

Стадия В

Кислоту полученную на предыдущей стадии (750 мг), вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 13.3, стадия В, и получают 625 мг продукта (80 %, $\text{MH}^+ = 331$).

Стадия С

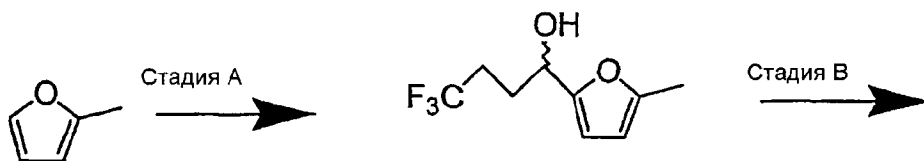
Полученный выше продукт вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 13.19, стадия D, и получают 365 мг продукта (53 %)

Стадия D

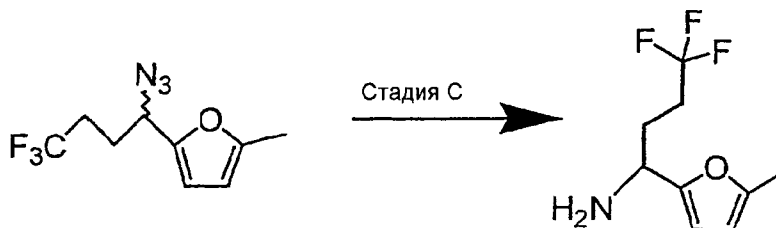
Полученный выше продукт вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 13.19, стадия E, и получают амин ($\text{MH}^+ = 254$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.25

5



10



15

Стадия А

20

К раствору 2-метилфурана (1 г) в эфире (30 мл) при -78°C прибавляют $n\text{-BuLi}$ (5,32 мл). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, а затем кипятят с обратным холодильником при 38°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до -78°C и фуриллитий нейтрализуют трифторбутиралем и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Прибавляют насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют эфиром. Очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке и получают чистый продукт (2 г, 80 %)

25

30

Стадия В

35

Азид получают по методике, приведенной в Примере получения 75.75, стадия В, с использованием полученного выше спирта (1 г) и в неочищенном виде используют на последующей стадии С.

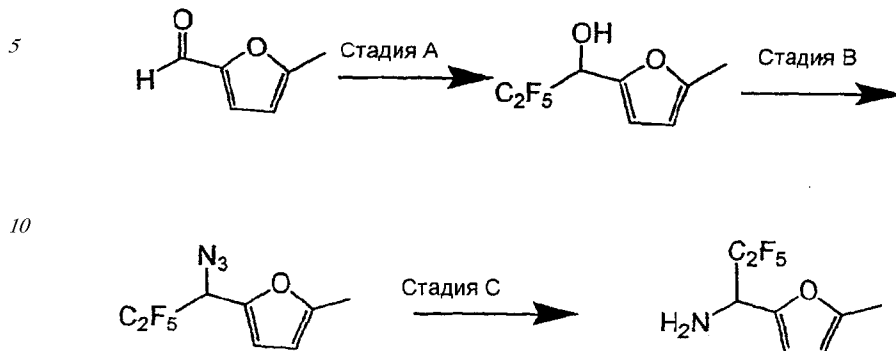
40

Стадия С

Амин получают по методике, приведенной в Примере получения 75.75, стадия С, получая 400 мг масла (53 %).

45

50

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.26Стадия А

20 Перфторйодид (3,6 мл) конденсируют при -78°C . Прибавляют эфир (125 мл), а затем комплекс метиллитий.бромид лития (1,5 М в эфире, 18,4 мл). Через 15 мин по каплям прибавляют раствор 5-метилфуральдегида (2,5 мл) в эфире. Реакционную смесь нагревают до -45°C и перемешивают в течение 2 ч.

25 Прибавляют насыщенный раствор хлорида аммония (30 мл) и воду (30 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Органический слой промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают

30 5,86 г продукта (100 %).

Стадия В

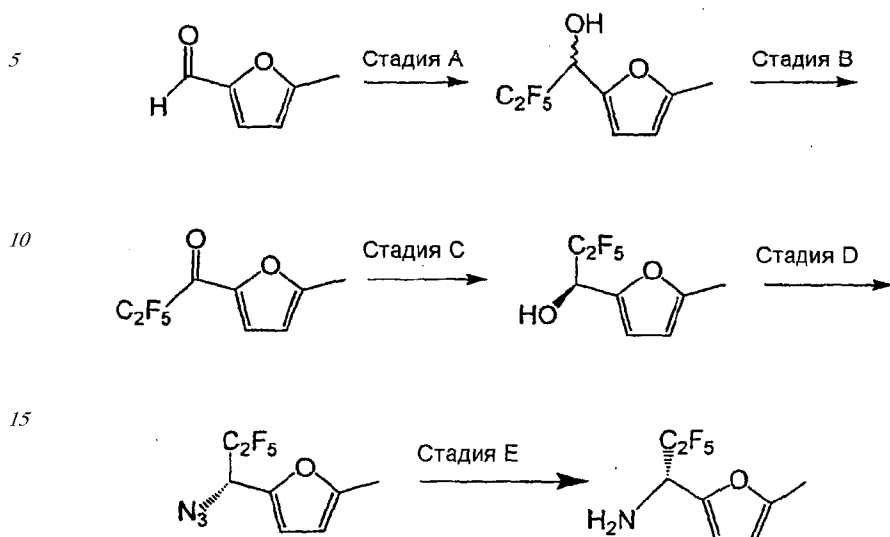
35 Полученный выше спирт вводят в реакцию получения азида с использованием методики, приведенной в Примере получения 75.75, стадия В.

Стадия С

40 Полученный выше азид вводят в реакцию получения рацемического амина с использованием методики, приведенной в Примере получения 75.75, стадия С.

45

50

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.27Стадия А

По методике, приведенной в Примере получения 13.26, стадия А, получают спирт (100 %).

Стадия В

К раствору спирта (500 мг), полученного на стадии А выше, в CH_2Cl_2 (20 мл) прибавляют моногидрат N-метилморфолина (575 мг) и каталитическое количество тетрапропиламмонийперрутената (76 мг). Через 3 ч смесь разбавляют гексаном (10 мл) и фильтруют через слой диоксида кремния, промывая смесью гексан : CH_2Cl_2 (200 мл). Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 350 мг продукта (70,7 %)

Стадия С

Кетон (1,19 г), полученный на стадии В, растворяют в THF (9,5 мл) и охлаждают до 0 °С. К этому раствору прибавляют раствор S-метилоксазоборолидина (1 М в толуоле, 1 мл) а затем раствор комплекса борана с диметилсульфидом (9,5 мл, 2 М в THF). Смесь перемешивают при 0 °С в течение 30 мин и продолжают перемешивание при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь повторно охлаждают до 0 °С и к смеси по каплям прибавляют метанол (15 мл). Через 30

мин смесь концентрируют в вакууме и получают маслообразный остаток.

Остаток растворяют в CH_2Cl_2 и промывают с помощью 1 н HCl , воды и рассола.

Сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенное
 5 вещество очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке ($\text{Hex}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 1 : 1) и получают 1,14 г масла (67 %).

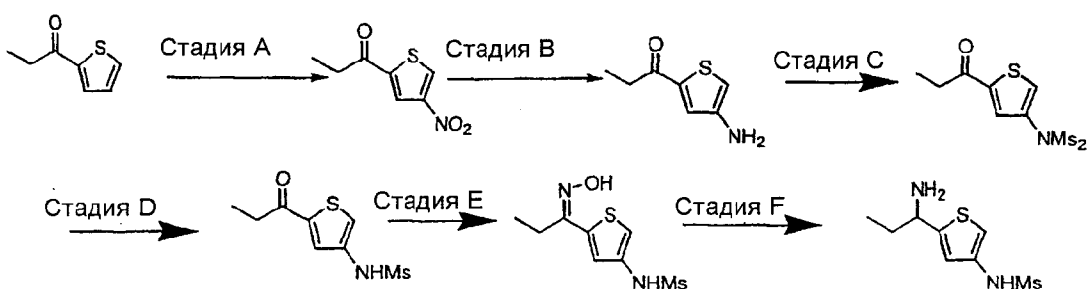
10 Стадия D

Полученный выше спирт (1,14 г) вводят в реакцию получения азида с использованием методики, приведенной в Примере получения 75.75, стадия B.

15 Стадия E

Полученный выше азид (1,11 г) перемешивают с 10 % Pd/C (280 мг) в EtOH (40 мл) в атмосфере газообразного водорода в течение ночи. Реакционную смесь
 20 фильтруют через целит, фильтрат концентрируют в вакууме и получают 700 мг продукта (70 %).

25 ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 13.28



40 Стадия A

При перемешивании к раствору 1-(2-тиенил)-1-пропанона (3 г) в уксусном ангидриде (6 мл) при 0 °C по каплям прибавляют раствор дымящей азотной кислоты в уксусной кислоте (2 мл в 10 мл). Через 30 мин реакционную смесь
 45 нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 ч, когда осаждается твердое вещество. К реакционной смеси прибавляют лед и твердое вещество отфильтровывают. Твердое вещество очищают с помощью флэш-

хроматографии на колонке (Hex/CH₂Cl₂, 3 : 1 и 2 : 1) и получают 800 мг искомого продукта (20 %).

Стадия В

Полученный выше нитротиофен (278 мг) восстанавливают с использованием методики, приведенной в Примере получения 2, стадия В, и получают 54 мг продукта (23 %).

Стадия С

Полученный выше амин (395 мг), TEA (1 мл) и метансульфонилхлорид (0,5 мл) смешивают в CH₂Cl₂ (35 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливают насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Органический слой промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт (854 мг, 100 %).

Стадия D

К полученному выше продукту (854 мг) в THF (25 мл) по каплям прибавляют раствор тетрабутиламмонийфторида (1 М в THF, 2,8 мл). Смесь перемешивают в течение ночи, затем разбавляют с помощью CH₂Cl₂ (30 мл), промывают хлоридом аммония и рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт (2,36 г, >100 %).

Стадия Е

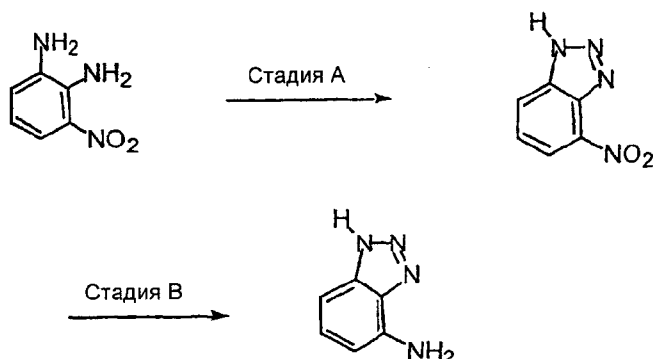
Полученный выше кетон (2,36 г) вводят в реакцию по методике, описанной в Примере получения 88.2, стадия В, и получают 547 мг продукта (86,6 %).

Стадия F

К продукту, полученному на стадии Е (310 мг), в диметоксиэтаноле (12 мл) по каплям прибавляют раствор LАN (1 М в эфире, 3,8 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, прибавляют SiO₂ и по каплям прибавляют воду (1 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной

тонкослойной хроматографии (MeOH/CH₂Cl₂, 15 : 1) и получают амин (40 мг, 14 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 14

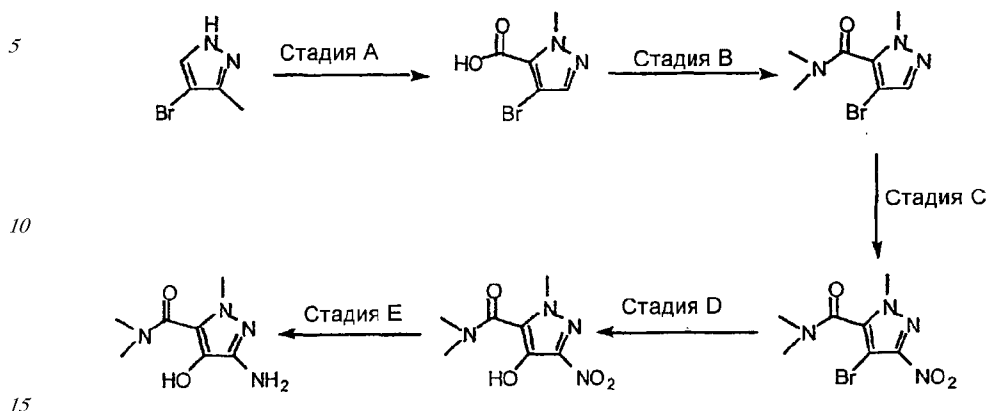


Стадия А

3-Нитро-1,2-фенилендиамин (10 г), нитрит натрия (5,4 г) и уксусную кислоту (20 мл) нагревают при 60 °С в течение ночи, затем концентрируют в вакууме, разбавляют водой и экстрагируют с помощью EtOAc. Продукт осаждают из органической фазы (5,7 г) в виде твердого вещества и используют непосредственно на стадии В.

Стадия В

Продукт, полученный на стадии А выше (2,8 г), перемешивают с 10 % Pd/C (0,3 г) в MeOH (75 мл) в атмосфере газообразного водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит и фильтрат концентрируют в вакууме и получают продукт (2,2 г, МН+ = 135).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 15Стадия А

20 N-Метил-4-бромпиразол-3-карбоновую кислоту получают по известным методикам, см.: Yu. A. M.; Andreeva, M. A.; Perevalov, V. P.; Stepanov, V. I.; Dubrovskaya, V. A.; and Seraya, V. I. in *Zh. Obs. Khim.* (Journal of General Chemistry of the USSR) 1982, 52, 2592 и цитированную там литературу.

25

Стадия В

30 К раствору N-метил-4-бромпиразол-3-карбоновой кислоты (2,0 г), полученной на стадии А, в 65 мл безводного DMF прибавляют бромтрипирролидинофосфонийгексафторфосфат (PyBrop, 4,60 г), диметиламин (10 мл, 2,0 М в THF) и диизопропилэтиламин (5,2 мл) при 25 °С. Смесь

35 перемешивают в течение 26 ч и концентрируют при пониженном давлении и получают маслообразный остаток. Остаток обрабатывают с помощью 1,0 М водного раствора NaOH и экстрагируют с помощью этилацетат (50 мл x 4).

40 Экстракт органических веществ смешивают, промывают рассолом и сушат над безводным Na₂SO₄. Удаление растворителей дает масло, которое очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя с помощью CH₂Cl₂-MeOH (20 : 1), и получают 1,09 г амида (48 %, MН⁺ = 232,0).

45

Стадия С

50

К раствору амида (0,67 г), полученного на стадии В, в 8 мл концентрированной серной кислоты при 0 °С небольшими порциями прибавляют нитрат калия (1,16 г). Охлаждающую баню удаляют и смесь нагревают при 110 °С в течение 6 ч.
5 После охлаждения до 25 °С, смесь выливают в 80 мл H₂O и еще 20 мл H₂O используют для промывки. Водную смесь экстрагируют с помощью CH₂Cl₂ (100 мл х 4). Объединенные экстракты промывают рассолом (50 мл), насыщенным
10 водным раствором NaHCO₃ (50 мл), рассолом (50 мл) и сушат над Na₂SO₄. Выпаривание растворителя дает масло, которое при стоянии затвердевает. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя с помощью CH₂Cl₂-MeOH (1 : 0, 50 : 1 и 40 : 1). Удаление растворителей
15 дает 0,521 г (65 %) продукта в виде твердого вещества (MН⁺ = 277,1)

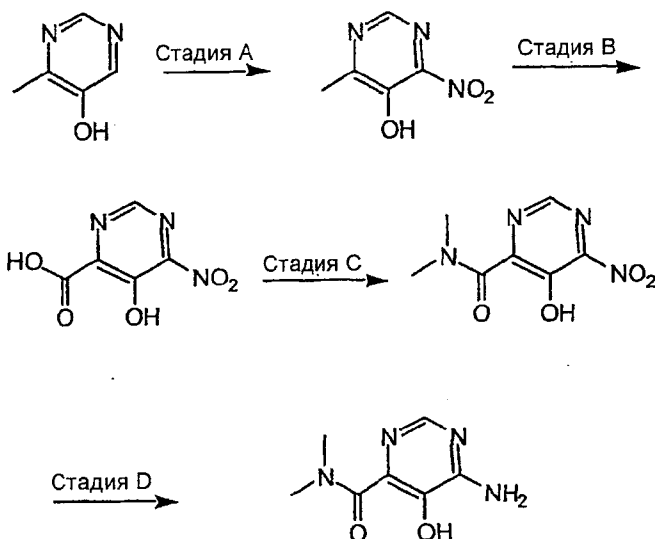
Стадия D

20 Продукт (61 мг) полученный на стадии С, растворяют в 3 мл THF. К этому раствору при – 78 °С по каплям по внутренней стенке колбы прибавляют 1,6 М раствор н-бутиллития в гексане. Через 45 мин прибавляют раствор метилбората
25 (0,1 мл) в THF (1,0 мл). Через 1,5 ч к холодной смеси прибавляют раствор уксусной кислоты в THF (0,25 мл, 1 : 10 об./об.). Перемешивание продолжают в течение 10 мин и прибавляют 30 мас. % водный раствор пероксида водорода
30 (0,1 мл). Через 20 мин прибавляют дополнительную порцию водного раствора пероксида водорода (0,05 мл). Охлаждающую баню удаляют и смесь перемешивают при 25 °С в течение 36 ч. Смесь выливают в 30 мл H₂O и водную смесь экстрагируют этилацетатом (30 мл х 4). Экстракты смешивают,
35 промывают рассолом (10 мл), 5 % водным раствором NaHCO₃ (10 мл) и рассолом (10 мл). Органический слой сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении, получая остаток, который затем очищают с помощью
40 препаративной тонкослойной хроматографии, элюируя с помощью CH₂Cl₂-MeOH (20 : 1), и получают гидроксिलированный продукт (5 мг, 10 %, MН⁺ = 215,3).

Стадия E

Путем обработки гидроксилированного продукта, полученного на стадии Е, с помощью H_2 с использованием 10 % палладия на угле в этаноле получают

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 16



Стадия А

По методике, аналогичной использованной в Примере получения 13, стадия С, но с использованием известного соединения, 4-метилпиримидин-5-ола, можно получить продукт.

Стадия В

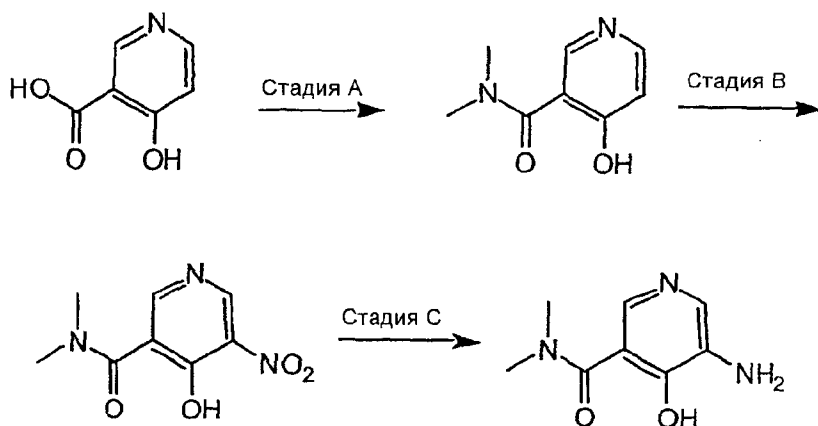
По методике окисления, аналогичной использованной в Примере получения 15, стадия А, но с использованием соединения, полученного на стадии А выше, можно получить продукт.

Стадия С

По методике, аналогичной использованной в Примере получения 11, стадия А, но с использованием соединения, полученного на стадии В выше, можно получить продукт.

Стадия D

По методике, аналогичной использованной в Примере получения 12, стадия F, но с использованием соединения, полученного на стадии С выше, можно получить продукт.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 17Стадия А

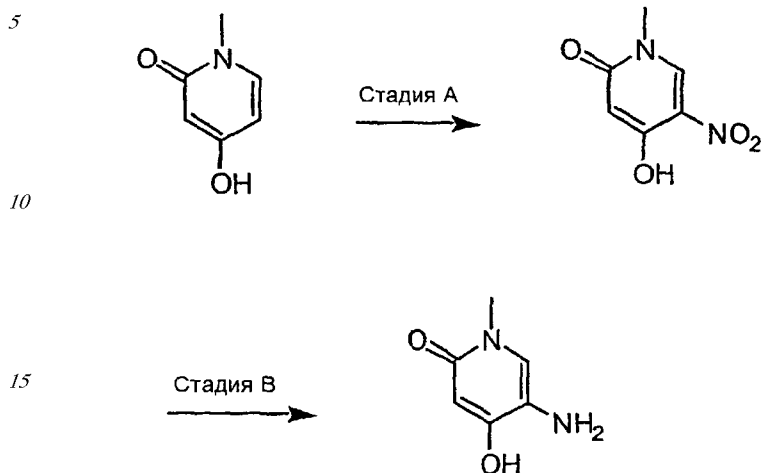
По методике, аналогичной использованной в Примере получения 11, стадия А, но с использованием известной 4-гидроксиникотиновой кислоты можно получить продукт.

Стадия В

По методике, аналогичной использованной в Примере получения 13, стадия С, но с использованием соединения, полученного на стадии А выше, можно получить продукт.

Стадия С

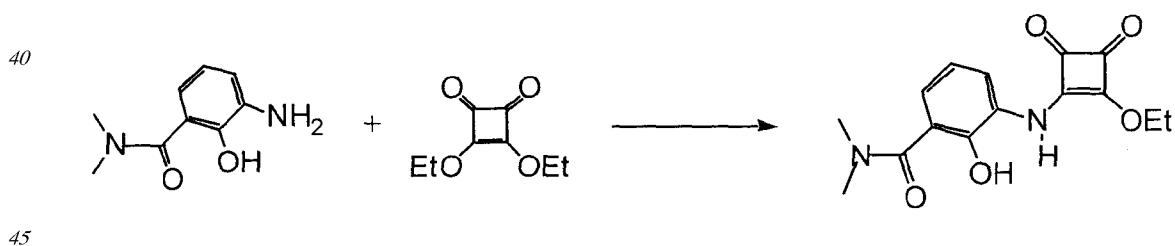
По методике, аналогичной использованной в Примере получения 12, стадия F, но с использованием соединения, полученного на стадии С выше, можно получить продукт.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 18Стадия А

По методике, аналогичной использованной в Примере получения 13, стадия С, но с использованием соединения, полученного на стадии А выше, можно получить продукт.

Стадия В

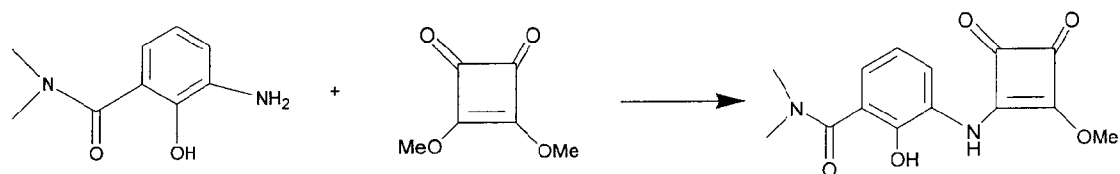
Путем перемешивания соединения, полученного на стадии А выше, с подходящим катализатором из Pt или Pd и EtOH в атмосфере водорода (1 - 4 атм.) можно получить продукт.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 19

Продукт, полученный в Примере получения 3 (14,6 г), растворенный в абсолютном EtOH (100 мл) в течение 4 ч при перемешивании по каплям прибавляют к этанольному (100 мл) раствору диэтилскаварата (19 мл, 128

ммоль). Через 5 дней, реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученный остаток очищают с помощью хроматографии на колонке (силикагель, 0 - 5 % MeOH/CH₂Cl₂) и получают продукт (65 %, МН⁺ = 305, температура плавления = 178,6 °С).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 19.1

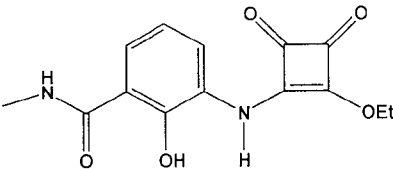
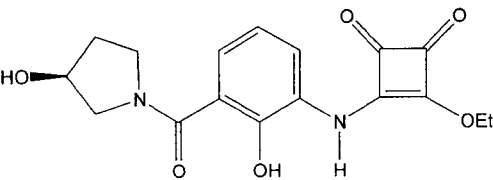
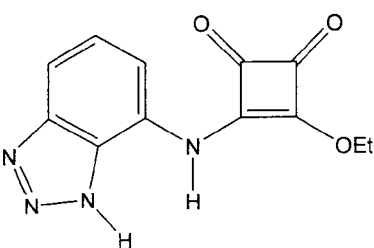
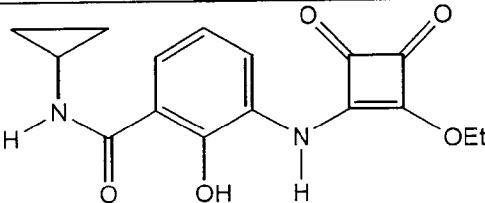
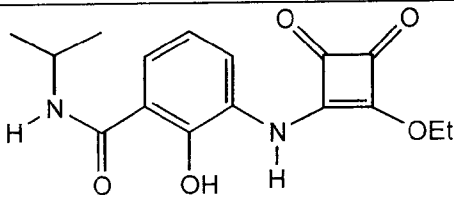
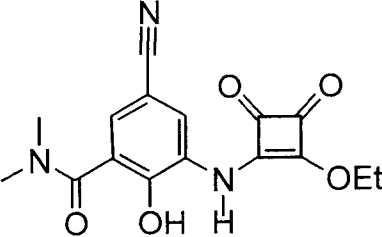
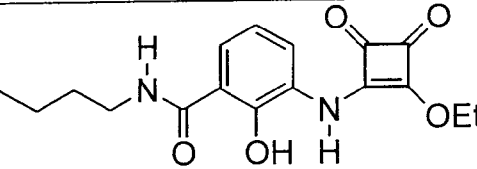


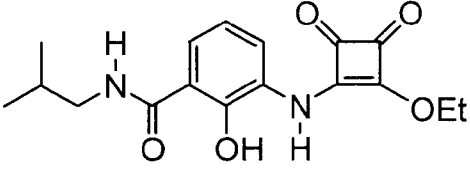
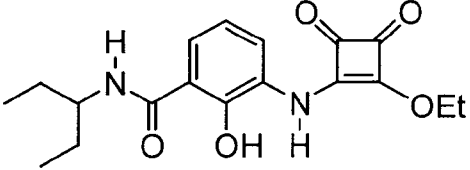
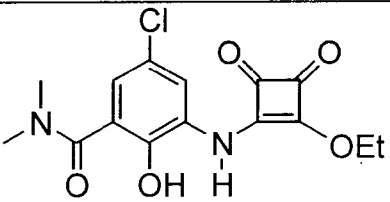
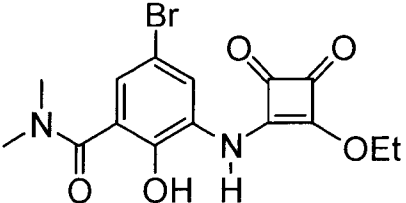
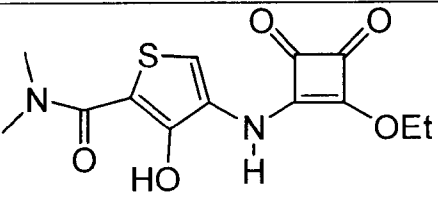
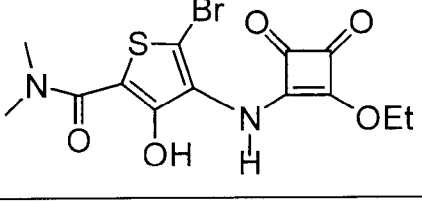
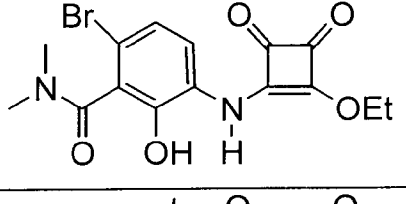
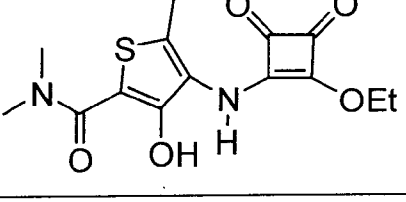
Амин, полученный в Примере получения 3 (5 г), и диметилсварат (3,95 г) в MeOH перемешивают в течение ночи. Осадившийся продукт отфильтровывают и получают 6,32 г твердого вещества (78 %, МН⁺ = 291,1)

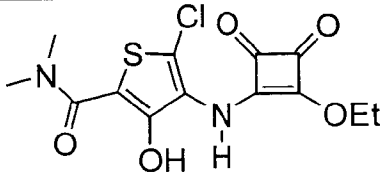
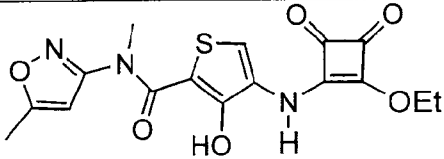
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 20 - 23.14

По методикам, описанным в Примере получения 19, но с использованием амина, полученного в Примере получения, указанном в приведенной ниже таблице, получают циклобутендионовые промежуточные продукты.

Пример получения	Амин из Примера получения	Продукт	1. Выход(%) 2. МН ⁺
20	4		1. 85% 2. 333
21	11		1. 44% 2. 319

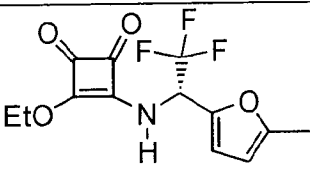
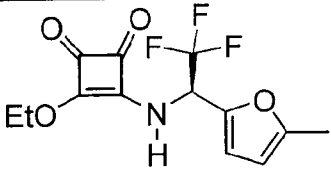
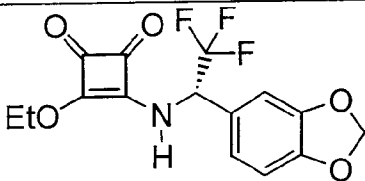
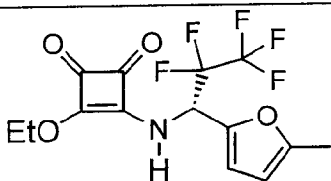
21.1	6		1. 9% 2. 291
22	2		1. 38% 2. 347
23	14		1. 51% 2. 259
23.1	10.1		1. 62% 2. 317
23.2	10.2		1. 61% 2. 319
23.3	12		1. 40% 2. 330
23.4	10.3		1. 42% 2. 333

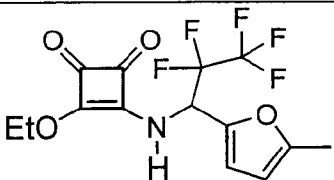
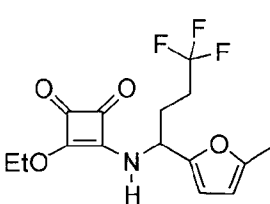
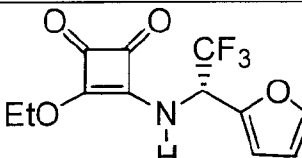
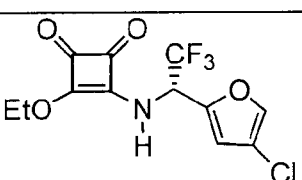
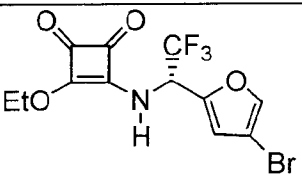
23.5	10.4		1. 40% 2. 333
23.6	10.5		1. 37% 2. 347
23.7	13.2		1. 39% 2. 339
23.8	13.1		1. 42% 2. 383/38 5
23.9	13.19		1. 51% 2. 311
23.10	13.20		1. 67% 2. 389,1, 390
23.11	13.3		1. 52% 2. 383/38 5
23.12	13.21		1. 76% 2. 325,1

23.13	13.22		1. 54%
23.14	13.23		1. 62% 2. 378

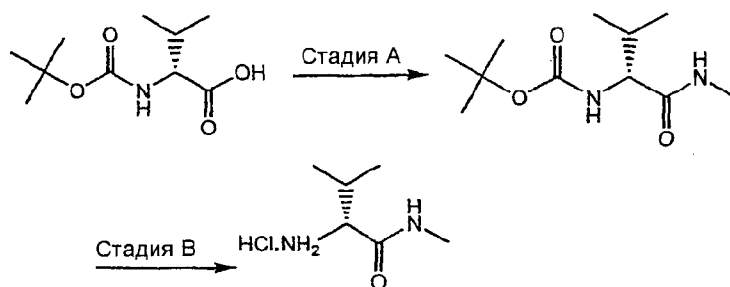
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 23.16 - 23.24

По методикам, описанным в Примере получения 19, но с использованием амина, полученного в Примере получения, указанном в приведенной ниже таблице, получают циклобутендионовые промежуточные продукты.

Пример получения	Амин из Примера получения	Продукт	Выход(%)
23.16	13.11		91%
23.17	13.12		81%
23.18	13.17		47%
23.19	13.27		21%

23.20	13.26		10%
23.21	13.25		49%
23.22	13.13		80%
23.23	13.15		63%
23.24	13.16		64%

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 24



Стадия А

К раствору защищенной по атому N аминокислоты (1,5 г, 6,9 ммоль) в CH_2Cl_2 (25 мл) при комнатной температуре прибавляют DIPEA (3,6 мл, 20,7 ммоль) и

PyBop (3,4 г, 6,9 ммоль), а затем MeNH₂ (6,9 мл, 13,8 ммоль, 2,0 М в CH₂Cl₂).

Полученный раствор перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре (пока анализ с помощью ТСХ не укажет на завершение реакции). Полученную

смесь последовательно промывают с помощью 10 % лимонной кислоты (3 x 20 мл), насыщенного водного раствора NaHCO₃ (3 x 20 мл) и рассола (3 x 20 мл).

Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при

пониженном давлении. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии, элюируя с помощью CH₂Cl₂/MeOH (40 : 1), и получают 1,0 г (выход 63 %) твердого вещества.

Стадия В

В круглодонную колбу, в которую помещен защищенный по атому N амид (1,0 г, 4,35 ммоль) (полученный на стадии А), прибавляют 4 N HCl/диоксан (10 мл) и

смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь

разбавляют с помощью Et₂O (20 мл) и концентрируют при пониженном

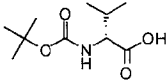
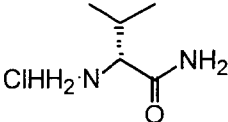
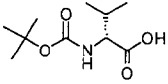
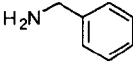
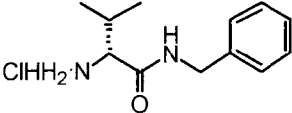
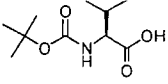
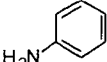
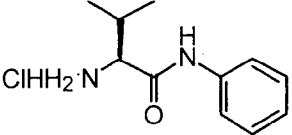
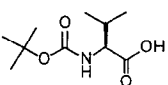
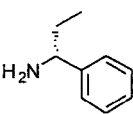
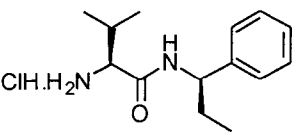
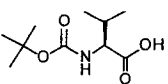
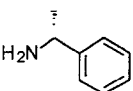
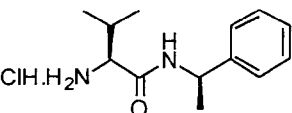
давлении. Неочищенный продукт обрабатывают с помощью Et₂O (2 x 20 мл) и

концентрируют при пониженном давлении и получают 0,72 г (выход ~100 %) неочищенного продукта в виде соли с HCl. Это вещество используют без

дополнительной очистки и исследования.

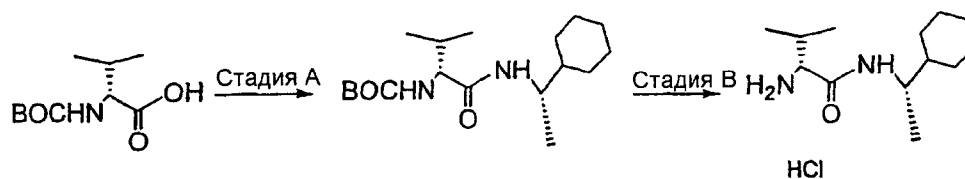
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 25 - 33.1

По методике, приведенной в Примере получения 24, но с использованием продажных защищенных по атому N аминокислот и аминов, указанных в приведенной ниже таблице, получают гидрохлориды аминов.

Пример получения	Аминокислота	Амин	Продукт	1.Выход (%)
25		NH ₃		1. 70%
26				1. 71%
27				1. 66%
28				1. 65%
29				1. 90%

30				1. 68%
31				1. 68%
32				1. 97%
33				1. 97%
33.1				1. 20%

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 33.2



Стадия А

ВОС-валин (45 мг) и PS-карбодиимид (200 мг) суспендируют в CH_2Cl_2 (4 мл).

После прибавления раствора CH_2Cl_2 -амин (0,138 N, 1 мл), смесь встряхивают в течение ночи. Раствор фильтруют и смолу промывают с помощью

дополнительного количества CH_2Cl_2 и фильтрат концентрируют в вакууме и получают продукт, который непосредственно используют на стадии В.

Стадия В

Неочищенное вещество, полученное на стадии А, растворяют в смеси 4 N HCl/диоксан (2,5 мл) и перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и получают искомый гидрохлорид амина, который непосредственно используют на следующей стадии.

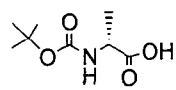
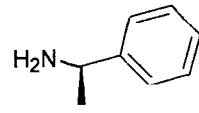
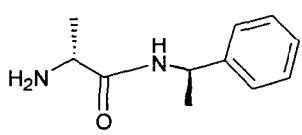
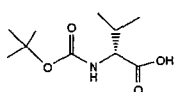
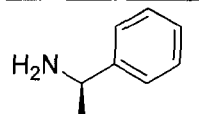
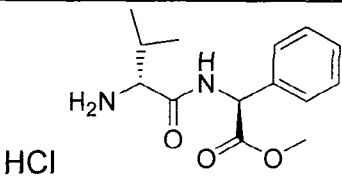
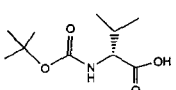
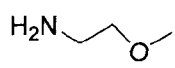
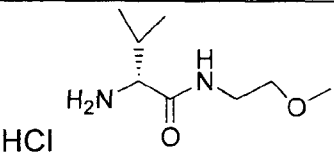
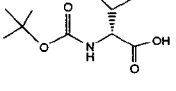
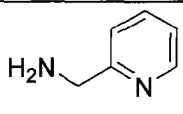
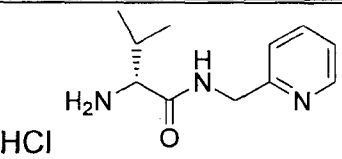
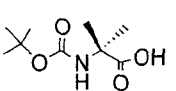
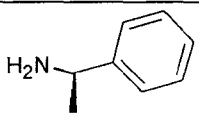
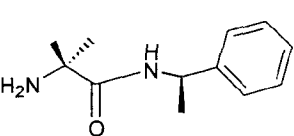
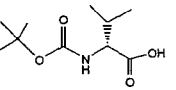
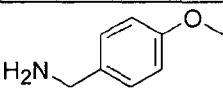
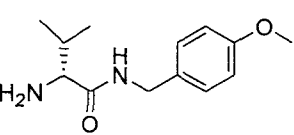
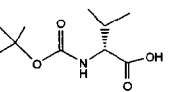
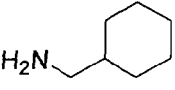
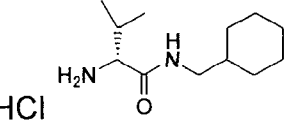
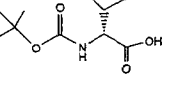
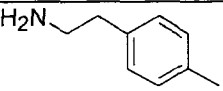
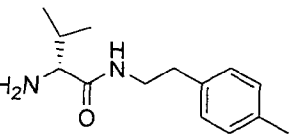
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 33.3 - 33.47

По методике, приведенной в Примере 33.2, но с использованием продажных защищенных по атому N аминокислот и аминов, указанных в приведенной ниже таблице, получают гидрохлориды аминов.

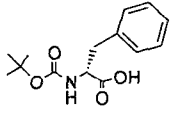
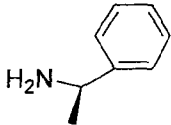
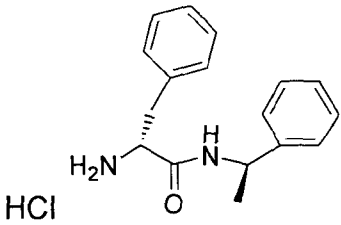
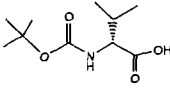
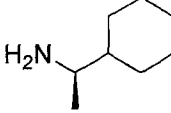
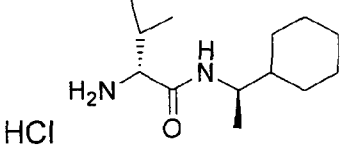
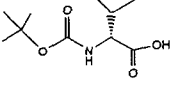
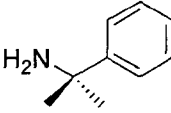
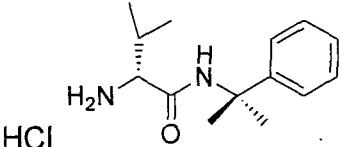
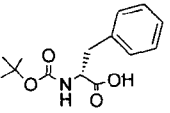
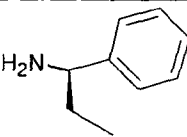
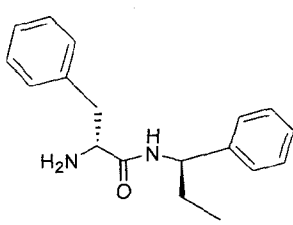
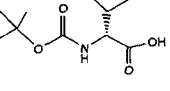
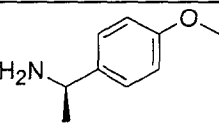
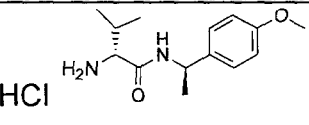
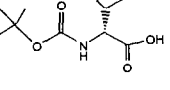
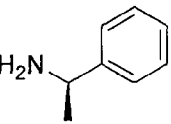
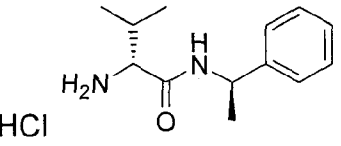
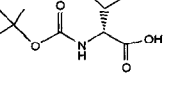
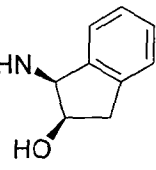
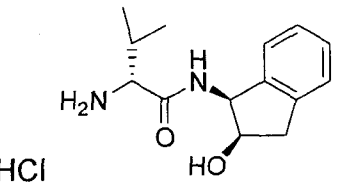
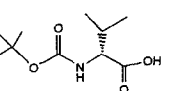
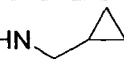
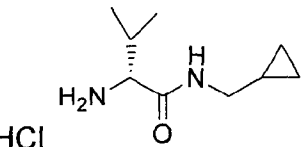
Пример получения	Аминокислота	Амин	Продукт
33.3			HCl
33.4			HCl
33.5			HCl

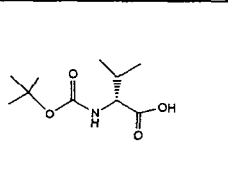
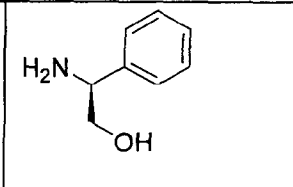
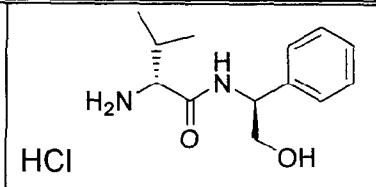
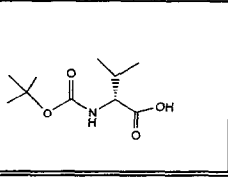
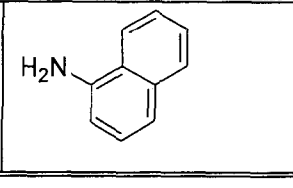
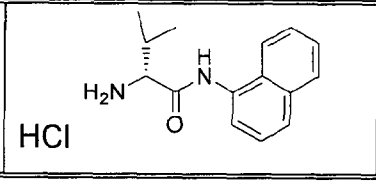
33.6			HCl
33.7			HCl
33.8			HCl
33.9			HCl
33.10			HCl
33.11			HCl
33.12			HCl
33.13			HCl

33.14			HCl
33.15			HCl
33.16			HCl
33.17			HCl
33.18			HCl
19			HCl
33.20			HCl
33.21			HCl

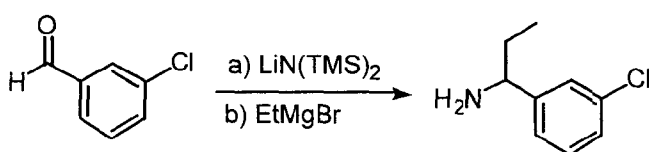
33.22			HCl 
33.23			HCl 
33.24			HCl 
33.25			HCl 
33.26			HCl 
33.27			HCl 
33.28			HCl 
33.29			HCl 

33.30			HCl
33.31			HCl
33.32			HCl
33.33			HCl
33.34			HCl
33.35			HCl
33.36			HCl
33.37			HCl

33.38			 HCl
33.39			 HCl
33.40			 HCl
33.41			 HCl
33.42			 HCl
33.43			 HCl
33.44			 HCl
33.45			 HCl

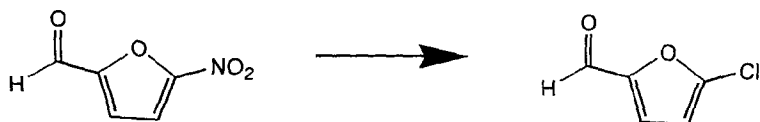
33.46			 HCl
33.47			 HCl

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34



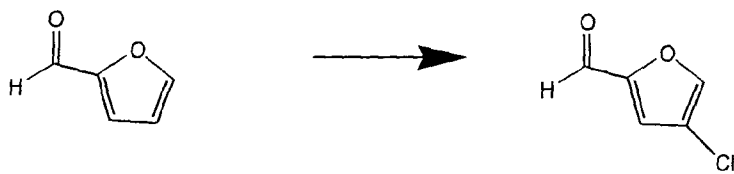
К раствору 3-хлорбензальдегида (2,0 г, 14,2 ммоль) в THF (5 мл) при 0 °С по каплям прибавляют $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (17,0 мл, 1,0 М в THF) и полученный раствор перемешивают в течение 20 мин. По каплям прибавляют EtMgBr (6,0 мл, 3,0 М в Et_2O) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в насыщенный водный раствор NH_4Cl (50 мл) и затем экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3 x 50 объемов). Органические слои смешивают, концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток перемешивают с 3 М HCl (25 мл) в течение 30 мин и водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3 x 15 мл) и органические слои отбрасывают. Водный слой охлаждают до 0 °С и обрабатывают с помощью гранулированного твердого NaOH , пока не установится $\text{pH} = 10$. Водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (3 x 15 мл) и органические слои смешивают. Органический слой промывают рассолом (1 x 25 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют при пониженном давлении и получают 1,6 г (выход 66 %) неочищенного амина в виде масла ($\text{Mn}^+ = 170$). Установлено, что чистота этого вещества >90 %, и его используют без дополнительной очистки.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.1



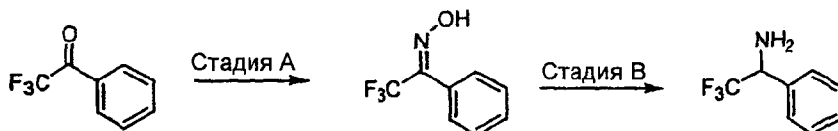
Альдегид (3,5 г) и концентрированную HCl (20 мл) смешивают и перемешивают в течение ночи при 40 °С. Реакционную смесь выливают в холодную воду и экстрагируют эфиром, промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 1,76 г продукта (55 %)

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.2



Хлор барботируют через 100 мл CH₂Cl₂ при 10 °С. К альдегиду (3,73 мл) прибавляют 50 мл CHCl₃, а затем его охлаждают до 0 °С. Порциями прибавляют AlCl₃, а затем раствор хлора и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 150 мл льда и 50 мл 3 н HCl и перемешивают в течение 30 мин. Органический слой промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (Hex/EtOAc, 40/1) и получают 1,5 г чистого продукта.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.3

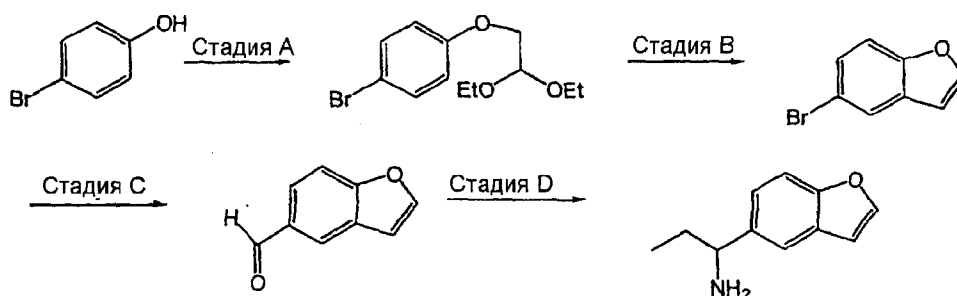
Стадия А

Кетон (3,25 г) вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 88.2, стадия В, и получают оксим (3,5 г, 99 %).

Стадия В

Продукт, полученный на стадии А (1,2 г), перемешивают с AcOH (3 мл) и Pd/C (10 %, 300 мг) в EtOH (40 мл) в атмосфере водорода в течение ночи.

Реакционную смесь фильтруют через целит и фильтрат концентрируют в вакууме. Неочищенное вещество растворяют в эфире и промывают с помощью 2 N NaOH, органический слой промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют в вакууме и получают продукт (960 мг, 86 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.4Стадия А

К суспензии NaH (1,45 г) в DMF (25 мл) в атмосфере азота прибавляют п-бромфенол (5 г) при 0 °C. После перемешивания в течение 20 мин прибавляют BrCH₂CH (OEt)₂ (5,3 мл) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Раствор охлаждают и выливают в воду со льдом (80 мл) и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают с помощью 1 н NaOH

и рассола, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 8,4 г неочищенного продукта (100 %)

Стадия В

К раствору продукта, полученного на стадии А (8,4 г), в бензоле (50 мл) прибавляют полифосфорную кислоту (10 г). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и выливают в воду со льдом (80 мл) и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 4,9 г неочищенного продукта (85 %)

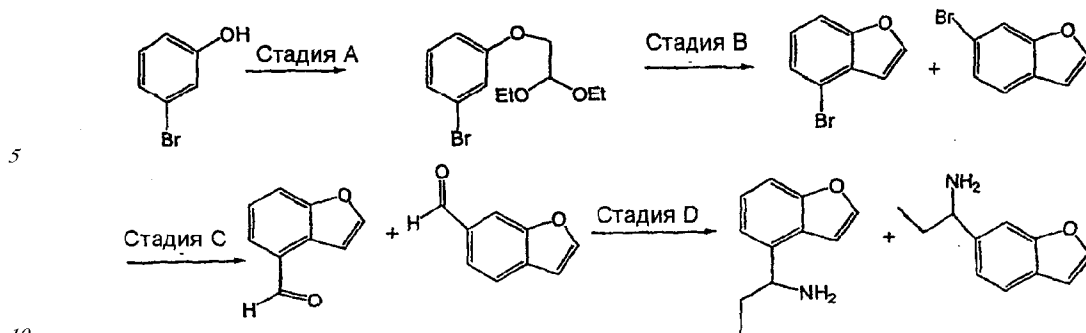
Стадия С

К раствору продукта, полученного на стадии В (2 г), в эфире (20 мл) при -78°C по каплям прибавляют $t\text{-BuLi}$. После перемешивания в течение 20 мин по каплям прибавляют DMF (950 мг) и смесь перемешивают при -25°C в течение 3 ч, а затем нагревают до комнатной температуры в течение ночи. Прибавляют насыщенный раствор хлорида аммония и раствор экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 980 мг неочищенного продукта (67 %).

Стадия D

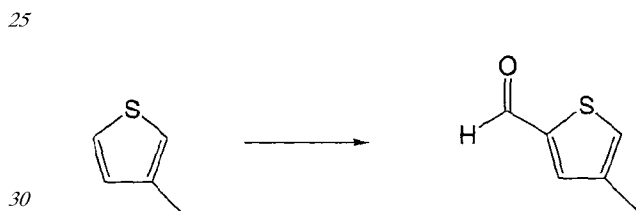
К раствору альдегида (400 г) в эфире (10 мл) по каплям прибавляют $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ (1 М в THF, 3,3 мл) при 0°C . Раствор перемешивают при 0°C в течение 30 мин и по каплям прибавляют EtMgBr (3 М в THF, 1,83 мл). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, охлаждают до 0°C , реакцию останавливают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют эфиром. Эфир перемешивают с 3 н HCl (20 мл), затем водный слой подщелачивают с помощью гранулированного NaOH и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 220 мг продукта (46 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.5



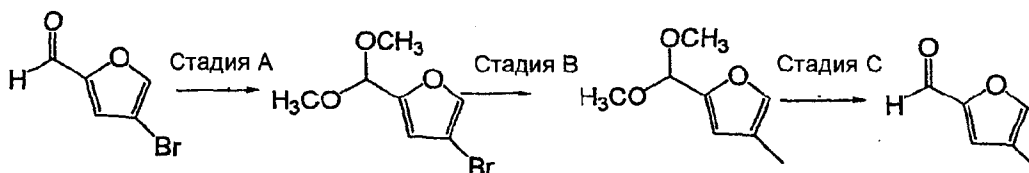
По методикам, описанным в Примере получения 34.4, стадии от А до D, но с использованием м-бромфенола (8 г) получают оба амина и их разделяют с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (63 - 65 %, $MH^+ = 175$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.6



К раствору 3-метилтиофена (5 г) в эфире (50 мл) по каплям прибавляют раствор $n\text{-BuLi}$ (1,6 М в гексане, 32 мл). Смесь перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Затем прибавляют DMF (5,1 мл) и перемешивают в течение ночи. Смесь выливают в насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (EtOAc/Hex , 20 : 1) и получают 5,27 г масла (84 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.7



Стадия А

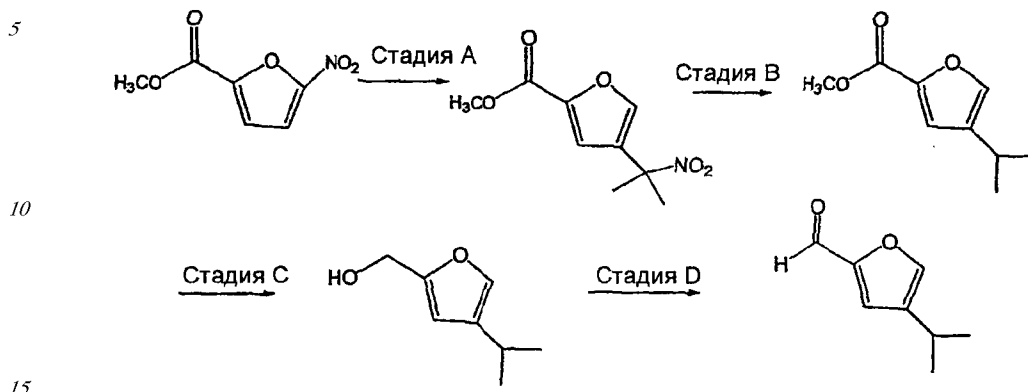
К раствору 4-бром-2-фуральдегида (4 г) в MeOH (75 мл) прибавляют триметилортоформиат (3,8 мл). Прибавляют каталитическое количество п-толуолсульфоновой кислоты (195 мг) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3,5 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют карбонат калия. Смесь фильтруют через слой силикагеля. Фильтрат концентрируют в вакууме, растворяют в CH_2Cl_2 и фильтруют. Фильтрат повторно концентрируют в вакууме и получают 4,03 г продукта (80 %).

Стадия В

К раствору продукта, полученного на стадии А (2,02 г), в THF (80 мл) при -78°C по каплям прибавляют раствор n-BuLi (2,5 М в гексанах, 4,4 мл) и перемешивают в течение 1,5 ч. Прибавляют раствор йодметана (1,7 мл) и перемешивают в течение 2,5 ч при -60°C . Охлаждающую баню удаляют и прибавляют насыщенный раствор хлорида аммония и перемешивают в течение 10 мин. Слои разделяют и органический слой промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме и получают 1,34 г неочищенного продукта.

Стадия С

Продукт, полученный на стадии В (1,43 г), растворяют в ацетоне (50 мл) и обрабатывают с помощью каталитического количества п-толуолсульфоновой кислоты (80 мг). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают и прибавляют твердый карбонат калия. Смесь фильтруют через слой силикагеля и фильтрат концентрируют в вакууме и получают 1,246 г неочищенного продукта.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.8Стадия А

20 При перемешивании к раствору трет-бутоксид калия (2,5 г) в НМРА (20 мл) по каплям прибавляют 2-нитропропан (2 мл). Через 5 мин к смеси прибавляют раствор метил-5-нитро-2-фуроата (3,2 г) в НМРА (8 мл) и перемешивают в течение 16 ч. Прибавляют воду и водную смесь экстрагируют с помощью EtOAc.

25 Слой, содержащий EtOAc, промывают водой, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенное вещество очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (Hex/EtOAc, 6 : 1) и получают 3,6 г продукта (90 %).

Стадия В

30 К раствору продукта, полученного на стадии А (3,6 г), в толуоле (16 мл) прибавляют трибутилгидрид олова (5,4 мл) а затем AIBN (555 мг). Смесь нагревают до $85\text{ }^{\circ}C$ в течение 3,5 ч. После охлаждения смесь разделяют с помощью флэш-хроматографии на колонке (Hex/EtOAc, 7 : 1) и получают 2,06 г продукта (73 %).

40

Стадия С

45 К раствору продукта, полученного на стадии В (2,05 г), в THF (60 мл) при $0\text{ }^{\circ}C$ прибавляют раствор ЛАН (1 М в эфире, 12,8 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Прибавляют воду и 1 М NaOH, пока не образуется осадок, разбавляют с помощью EtOAc, перемешивают в течение 30 мин, а затем фильтруют через слой целита.

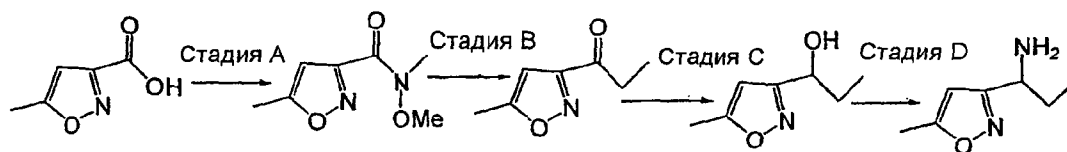
50

Органический фильтрат концентрируют в вакууме и получают 1,56 г продукта (93 %).

Стадия D

К раствору продукта, полученного на стадии С (2,15 г), в CH_2Cl_2 (100 мл) прибавляют окислитель Десса-Мартина (7,26 г) в CH_2Cl_2 (45 мл) и перемешивают в течение 30 мин. Смесь разбавляют эфиром (200 мл). Органический слой промывают с помощью 1 н NaOH, воды и рассола, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают масло и твердое вещество. Вещество экстрагируют эфиром и фильтруют. Некоторое количество твердого вещества, выпавшего из фильтрата в виде кристаллов, повторно отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме и получают 2,19 г продукта.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.9



Стадия А

К раствору карбоновой кислоты (5 г) в CH_2Cl_2 (400 мл) при 0 °С прибавляют $\text{N}(\text{OCH}_3)\text{CH}_3\cdot\text{HCl}$ (11,5 г), DEC (15,1 г), HOBT (5,3 г) и NMM (43 мл) и перемешивают в течение 14 ч. Смесь разбавляют с помощью CH_2Cl_2 (100 мл) и органический слой промывают с помощью 10 % HCl, насыщенного раствора бикарбоната натрия и рассола, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме и получают 5,74 г неочищенного продукта (85 %).

Стадия В

К раствору йодэтана (0,56 мл) в эфире (5 мл) при -78°C по каплям прибавляют раствор $t\text{-BuLi}$ (1,7 М в пентане, 8,3 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры в течение 1 ч и переносят в круглодонную колбу объемом 100 мл, в которую помещен продукт, полученный на стадии А (1 г), в THF (12 мл) при -78°C . Смесь перемешивают при -78°C в течение 1 ч и при 0°C в течение еще 2 ч. По каплям прибавляют 1 М HCl а затем CH_2Cl_2 . Слои разделяют, и органический слой промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме и получают 620 мг продукта (76 %).

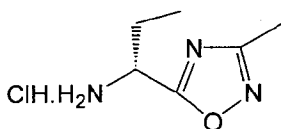
Стадия С

К раствору продукта, полученного на стадии В (620 мг), в THF/MeOH (10 : 1) при 0°C одной порцией прибавляют NaBH_4 (250 мг). Смесь перемешивают в течение ночи при 0°C , концентрируют в вакууме и неочищенное вещество растворяют в CH_2Cl_2 и промывают с помощью 1 н NaOH и рассола, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме и получают 510 мг продукта.

Стадия D

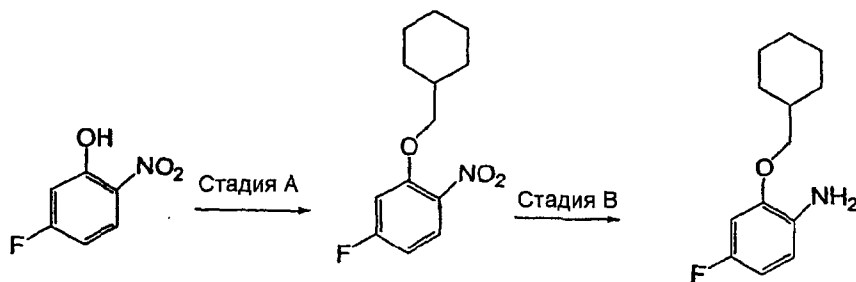
Полученное выше вещество вводят в реакцию по методикам, приведенным в Примере получения 75.75, стадии В и С, и получают 170 мг амина (28 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.10



Полученный выше амин получают по методикам, аналогичным описанным в патенте WO96/22997 р.56, но с использованием этилглицина вместо бензилглицина при сочетании с помощью DCC.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.11



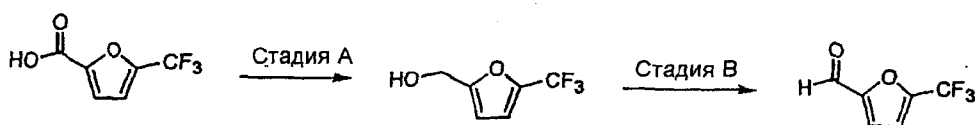
Стадия А

К нитросоединению (3,14 г) и циклогексилметанолу (1,14 г) в THF (50 мл) прибавляют PPH_3 (4,72 г) и охлаждают до 0°C . По каплям прибавляют диизопропилазидикарбоксилат (3,15 мл) и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (Hex/EtOAc, 30 : 1) и получают продукт (3,3 г), который непосредственно используют на следующей стадии.

Стадия В

К продукту, полученному на стадии А (3,3 г), в EtOH (50 мл) прибавляют 10 % Pd/C (1,7 г) в атмосфере водорода при 55 фунтов/дюйм² и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит и концентрируют в вакууме и получают 3,2 г продукта.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.12



Стадия А

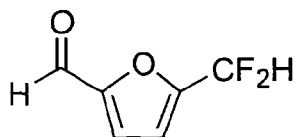
Раствор кислоты (2 г) в эфире (20 мл) по каплям прибавляют к суспензии LiAlH_4 (350 мг) в эфире (15 мл) при 0°C . Раствор кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

Прибавляют 5 % KOH и реакционную смесь фильтруют, экстрагируют эфиром, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт (1,46 г, 79 %, $\text{Mn}^+ = 166$).

Стадия В

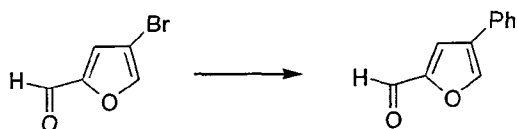
К раствору спирта, полученного выше (1,46 г), в CH_2Cl_2 при комнатной температуре порциями прибавляют реагент Десса-Мартина (5,6 г) и одну каплю воды и перемешивают в течение выходных дней при комнатной температуре. Прибавляют 10 % $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и перемешивают в течение 20 мин, экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме и получают 1,1 г продукта (76 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.13



Указанное выше соединение получают по методике, приведенной в патенте EP 0 555 153 A1.

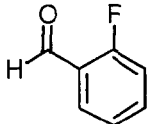
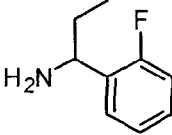
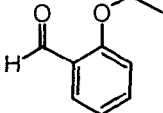
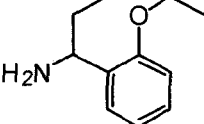
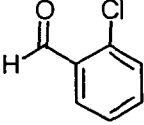
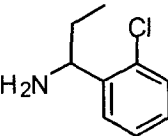
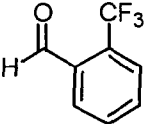
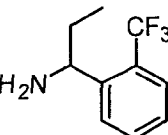
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 34.14

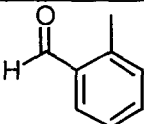
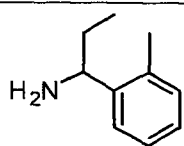
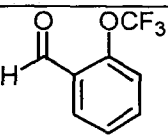
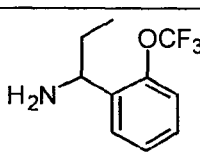
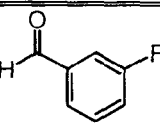
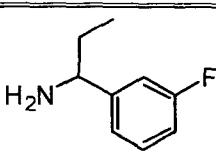
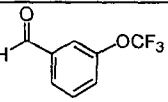
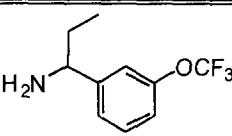
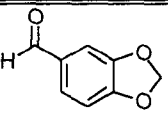
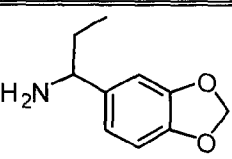
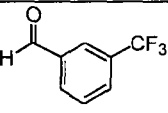
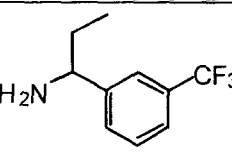
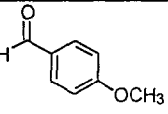
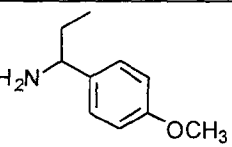
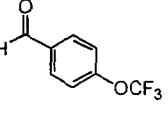
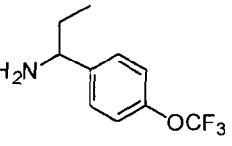


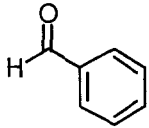
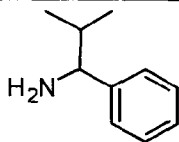
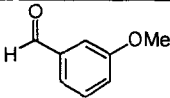
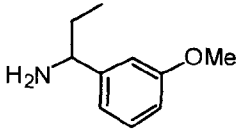
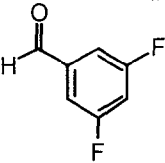
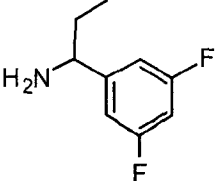
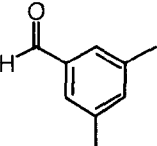
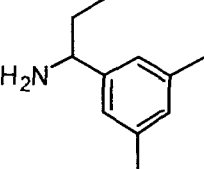
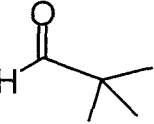
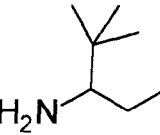
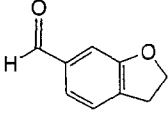
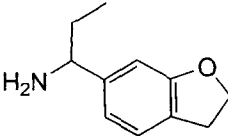
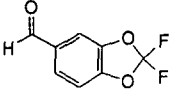
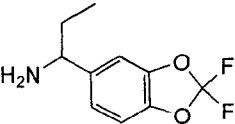
Альдегид (500 мг), полученный выше, вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 13.4, стадия А, и получают 372 мг продукта (76 %).

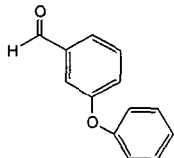
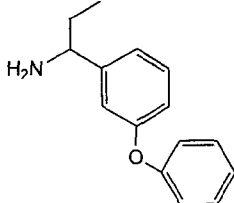
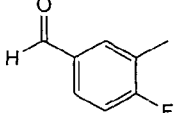
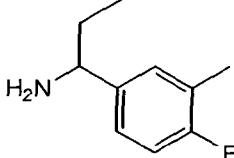
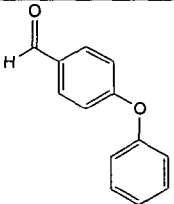
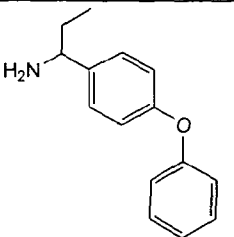
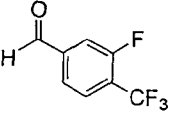
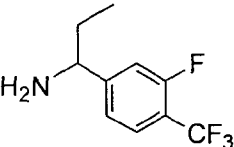
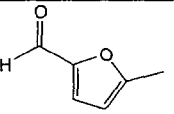
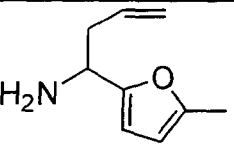
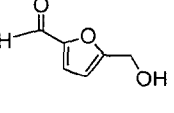
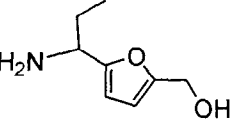
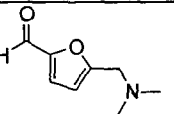
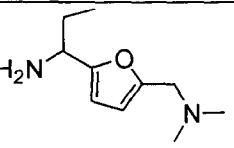
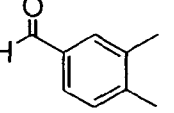
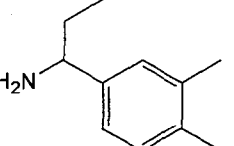
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 35 - 51.20

По методике, приведенной в Примере получения 34, но с использованием продажных альдегидов и реагентов Гриньяра, указанных в приведенной ниже таблице, получают указанные ниже амины.

Пример получения	Альдегид	Реагент Гриньяра	Амин	1. Выход (%) 2. МН ⁺
35		EtMgBr		1. 65% 2. 154
36		EtMgBr		1. 75% 2. 180
37		EtMgBr		1. 78% 2. 170
38		EtMgBr		1. 34% 2. 204

39		EtMgBr		1. 68% 2. 150
40		EtMgBr		1. 40% 2. 220
41		EtMgBr		1. 73% 2. 154
42		EtMgBr		1. 52% 2. 220
43		EtMgBr		1. 55% 2. 180
44		EtMgBr		1. 20% 2. 204
45		EtMgBr		1. 80% 2. 166
46		EtMgBr		1. 35% 2. 220

47		<i>i</i> -PrMgBr		1. 20% 2. 150
48		EtMgBr		1. 77% 2. $[M-NH_2]^+ = 149$
49		EtMgBr		1. 77% 2. 172
50		EtMgBr		1. 78% 2. $[M-NH_2]^+ = 147$
51		EtLi		1. 10% 2. 116
51.2		EtMgBr		1. 37% 2. 161
51.3		EtMgBr		1. 63% 2. 216

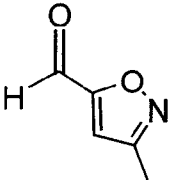
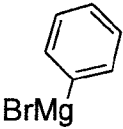
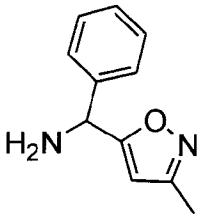
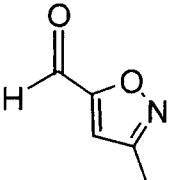
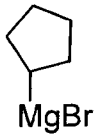
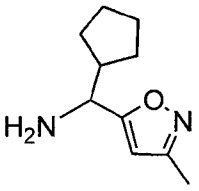
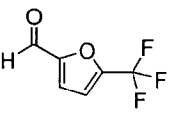
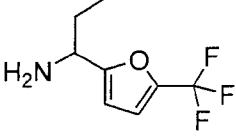
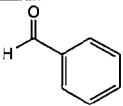
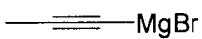
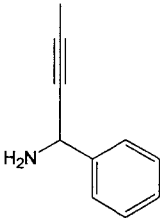
51.4		EtMgBr		1. 71% 2. 228
51.5		EtMgBr		1. 89% 2. 168
51.6		EtMgBr		1. 20% 2. 228
51.8		EtMgBr		1. 36% 2. 222
51.10		 MgBr		1. 95% 2. 152,1
51.11		EtMgBr		1. 61% 2. 138.1 MH ⁺ - H ₂ O
51.12		EtMgBr		1. 70% 2. 184.1
51.18		EtMgBr		1. 42% 2. 147 [M-NH ₂] ⁺

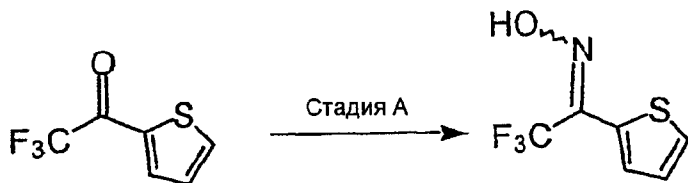
51.19		EtMgBr		1. 67% 2. 204
51.20		EtMgBr		1. 33% 2. 188

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 51.25 - 51.31

По методике, приведенной в Примере 34, но с использованием коммерчески доступных альдегидов и реагентов Гриньяра, указанных в приведенной ниже таблице, получают амины.

Пример получения	Альдегид	Реагент Гриньяра	Амин	Выход(%)
51.25		EtMgBr		20%
51.26				77%
51.27	(34.2) 	EtMgBr		51%

51.28	(78.1) 			56%
51.29	(78.1) 			54%
51.30	(34.12) 	EtMgBr		80%
51.31				10%

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 52Стадия А

20 Смесь 2-(трифторацетил)-тиофена (2 мл, 15,6 ммоль),
 25 гидроксиламингидрохлорида (2,2 г, 2 экв.), диизопропилэтиламина (5,5 мл, 2 экв.) и MeOH (50 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 48 - 72 ч, затем концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют с помощью EtOAc, промывают с помощью 10 % KH_2PO_4 и сушат над Na_2SO_4
 30 (безводным). Фильтрование и концентрирование дает искомым оксим (2,9 г, 96 %), который используют непосредственно на стадии В без дополнительной очистки.

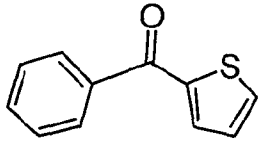
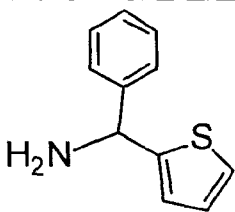
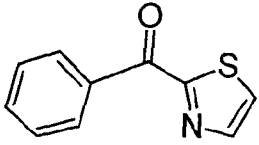
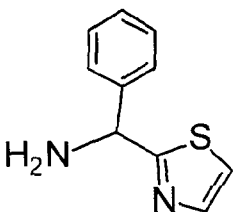
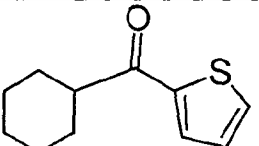
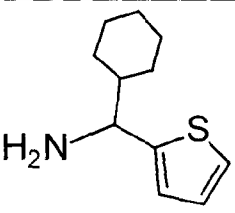
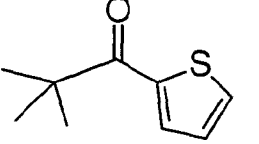
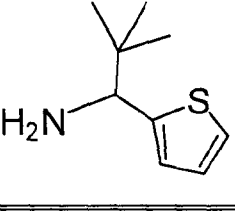
Стадия В

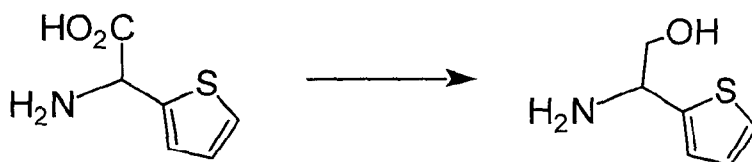
40 К смеси продукта, полученного на стадии А выше, в TFA (20 мл) порциями в течение 30 мин прибавляют порошкообразный Zn (3 г, 3 экв.) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывают и смесь концентрируют в вакууме. Прибавляют водный
 45 раствор NaOH (2 М) и смесь несколько раз экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 . Органическую фазу сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют и получают искомым продукт (1,4 г, 50 %).

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 53 - 61

По методике, приведенной в Примере получения 52, но с использованием продажных кетонов, указанных в приведенной ниже таблице, получают следующие амины.

Пример получения	Кетон	Амин	1. Выход(%) 2. МН ⁺
53			1. 11% 2. 128
54			1. 33% 2. 142
55			1. 49% 2. 156
56			1. 5% 2. 154
57			1. 47% 2. 174

58			1. 71% 2. 190
59			1. 78% 2. 191
60			1. 80% 2. 190
61			1. 9% 2. 156

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 62

К охлажденной (0 - 5 °C) суспензии L- α -(2-тиенил)-глицина (0,5 г) и LiBH₄ (2 М в THF, 3,8 мл) в безводном THF (10 мл) медленно прибавляют раствор йода (0,8 г) в THF (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры по каплям прибавляют MeOH, пока не прекратится выделение газа, и через 30 мин смесь выпаривают.

Маслообразный остаток перемешивают в 20 мл КОН в течение 4 ч, разбавляют
 рассолом и экстрагируют с помощью EtOAc. Органическую фазу сушат над
 безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают
 неочищенную смесь. Очистка с помощью флэш-хроматографии на колонке (50 %
 EtOAc/ CH_2Cl_2 , диоксид кремния) дает продукт (0,3 г, 63 %, $\text{Mn}^+ = 144$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 63



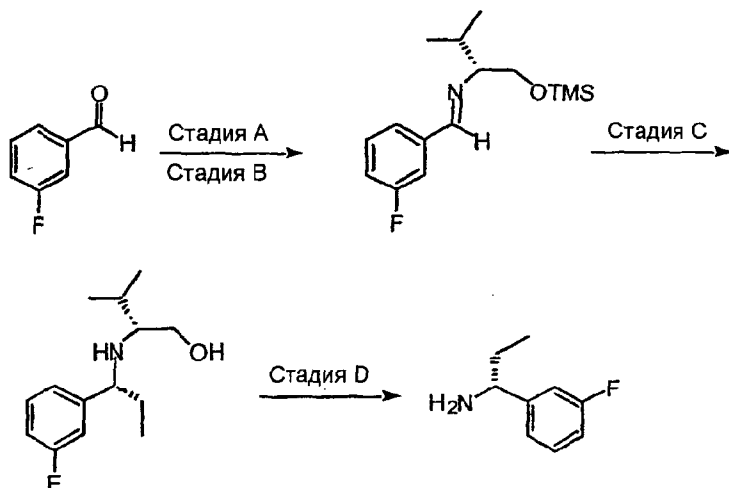
$\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ сушат при 140 - 150 °С в течение 22 ч. К этому твердому веществу
 прибавляют THF (80 мл, безводный) и после перемешивания в течение 2 ч
 суспензию охлаждают до -78 °С и к ней в течение 30 мин прибавляют
 метиллитий. После перемешивания в течение еще 30 мин прибавляют 2-
 тиофенкарбонитрил, растворенный в безводном THF (4,5 мл), и полученную
 смесь перемешивают в течение еще 4,5 ч при -78 °С. Прибавляют
 концентрированный водный раствор NH_3 (25 мл) и смесь нагревают до
 комнатной температуры и фильтруют через целит. Фильтрат экстрагируют
 дихлорметаном, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в
 вакууме и получают неочищенную смесь. Очистка с помощью флэш-
 хроматографии на колонке (5 % MeOH, CH_2Cl_2 , диоксид кремния) дает искомый
 продукт (1,2 г, 62 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 64

5

10

15



20

Стадия А

25

30

К раствору (D)-валинола (4,16 г, 40,3 ммоль) в CH_2Cl_2 (60 мл) при 0 °С прибавляют MgSO_4 (20 г), а затем по каплям прибавляют 3-фторбензальдегид (5,0 г, 40,3 ммоль). Гетерогенный раствор перемешивают при 0 °С в течение 2 ч дают ему нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи (14 ч). Смесь фильтруют и высушивающее вещество промывают с помощью CH_2Cl_2 (2 x 10 мл). Фильтрат концентрируют при пониженном давлении и получают 8,4 г (100 %) масла, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

35

Стадия В

40

45

К раствору имина (8,4 г, 40,2 ммоль), полученного на стадии А, в CH_2Cl_2 (60 мл) при комнатной температуре прибавляют Et_3N (6,2 мл, 44,5 ммоль) а затем по каплям прибавляют TMSCl (5,7 мл, 44,5 ммоль). Смесь перемешивают в течение 6 ч при комнатной температуре, после чего образовавшийся осадок отфильтровывают и промывают с помощью CH_2Cl_2 (2 x 10 мл). Объединенные фильтраты концентрируют при пониженном давлении и растворяют в Et_2O /гексан (1:1/150 мл). Осадок отфильтровывают и фильтрат концентрируют при пониженном давлении и получают 10,1 г (89 %) имина, содержащего

50

защитную группу, в виде масла. Это вещество используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С

К раствору EtI (4,0 г, 25,6 ммоль в Et₂O (40 мл) при –78 °С прибавляют t-BuLi (30,1 мл, 51,2 ммоль, 1,7 М в пентане) и смесь перемешивают в течение 10 мин. Смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 1 ч и повторно охлаждают до –40 °С. Раствор имина (6,0 г, 21,4 ммоль), полученного на стадии В, в Et₂O (30 мл) прибавляют по каплям через капельную воронку и получают ярко-оранжевую смесь. Реакционную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при –40 °С, затем прибавляют 3 М HCl (50 мл) и смеси дают нагреться до комнатной температуры. Прибавляют воду (50 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью Et₂O (2 x 30 мл) и органические слои смешивают и отбрасывают. Водный слой охлаждают до 0 °С и осторожно обрабатывают с помощью гранулированного твердого NaOH, пока не установится pH = 12. Водный слой экстрагируют с помощью Et₂O (3 x 30 мл) и объединенные слои промывают рассолом (1 x 30 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают 4,8 г (выход 94 %) амина в виде масла. Это неочищенное вещество используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия D

К раствору амина (4,5 г, 18,8 ммоль), полученного на стадии С, в MeOH (80 мл) при комнатной температуре прибавляют MeNH₂ (25 мл, 40 % в воде), а затем прибавляют раствор H₅IO₆ (14,0 г, 61,4 ммоль) в H₂O (25 мл). Гетерогенную смесь перемешивают в течение 1,5 ч (пока по данным ТСХ реакция не завершится) и осадок отфильтровывают. Полученный фильтрат разбавляют водой (50 мл) и смесь экстрагируют с помощью Et₂O (4 x 60 мл). Объединенные органические слои концентрируют до объема, равного ~30 мл, после чего прибавляют 3 М HCl (75 мл). Смесь перемешивают в течение ночи (12 ч при комнатной температуре), после чего смесь концентрируют для удаления летучих веществ. Водный слой экстрагируют с помощью Et₂O (3 x 40 мл) и органические слои отбрасывают. Водный слой охлаждают до 0 °С и осторожно обрабатывают

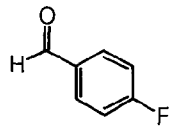
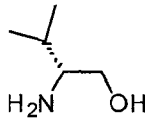
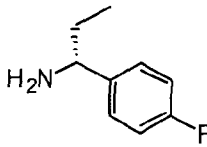
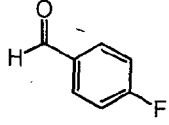
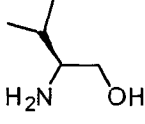
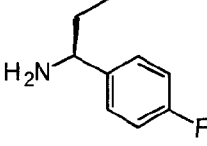
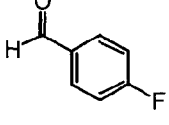
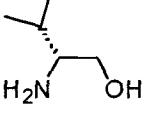
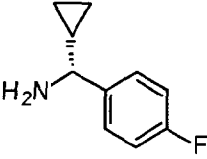
с помощью гранулированного твердого NaOH, пока не установится pH ~12.

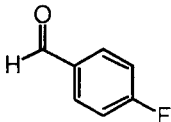
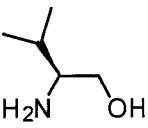
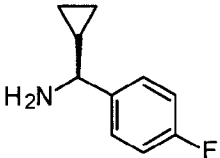
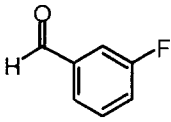
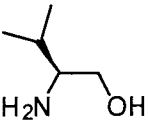
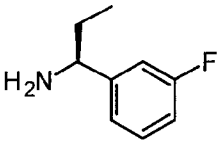
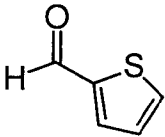
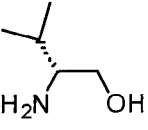
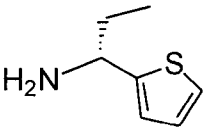
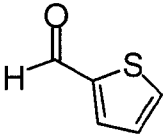
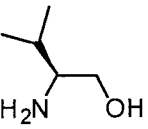
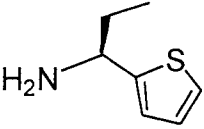
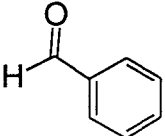
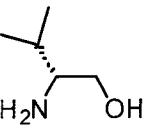
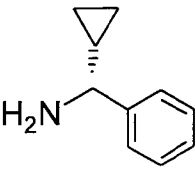
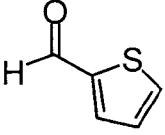
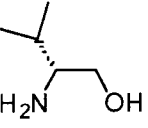
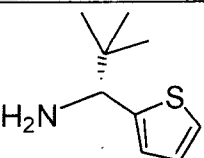
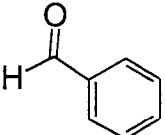
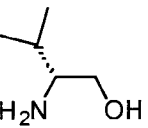
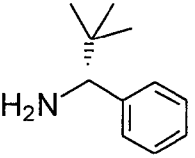
Водный слой экстрагируют с помощью Et₂O (3 x 60 мл) и объединенные органические слои сушат (MgSO₄). Органический слой концентрируют при

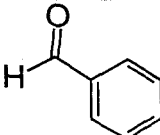
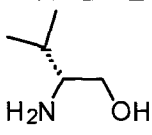
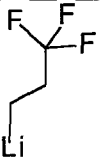
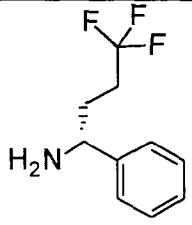
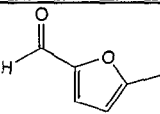
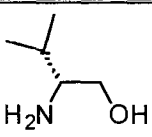
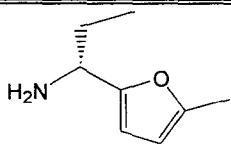
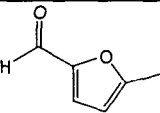
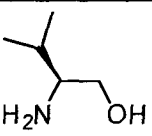
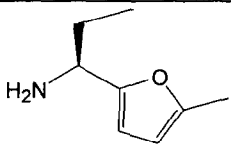
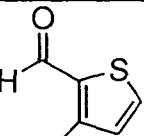
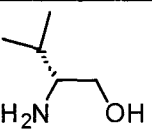
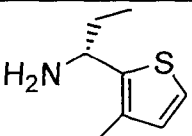
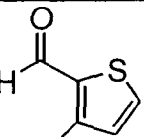
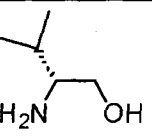
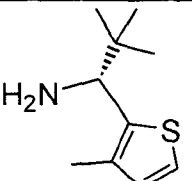
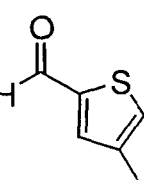
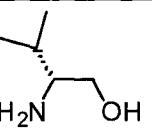
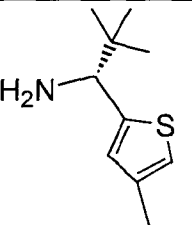
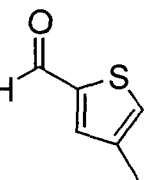
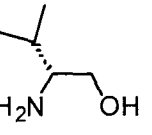
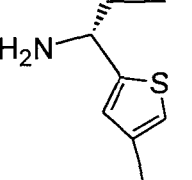
пониженном давлении и получают 2,8 г (выход 97 %) искомого амина в виде масла [MН⁺ = 154]. По данным ¹H ЯМР это соединение обладает чистотой >85 % и в неочищенном виде его используют на следующей стадии сочетания.

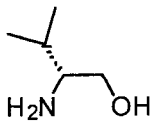
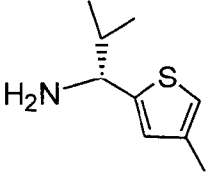
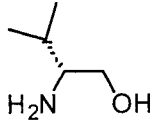
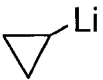
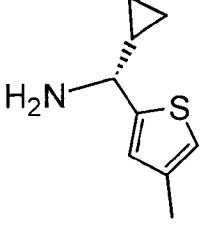
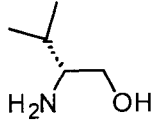
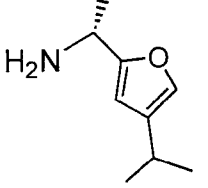
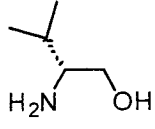
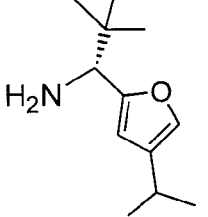
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 65 - 75.10

По методике, приведенной в Примере получения 64, но с использованием продажных альдегидов, аминспиртов и литийорганических реагентов, указанных в представленной ниже таблице, получают оптически чистые амины, приведенные в представленной ниже таблице.

Пример получе ния	Альдегид	Аминспирт	Литийорга- ническое соединение	Продукт	1. Выход (%) 2. MН ⁺
65			EtLi		1. 62% 2. 154
66			EtLi		1. 70% 2. 154
67					1. 54% 2. 166

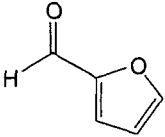
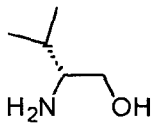
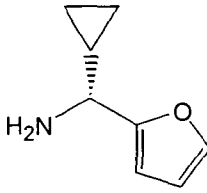
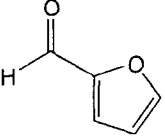
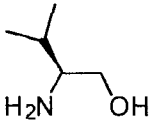
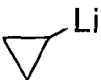
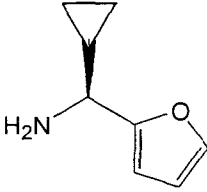
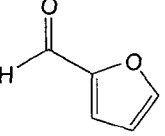
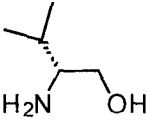
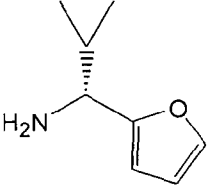
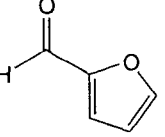
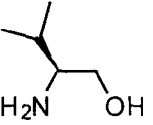
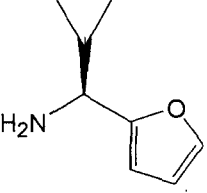
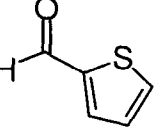
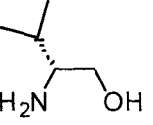
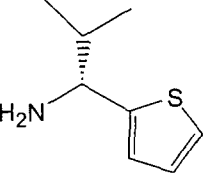
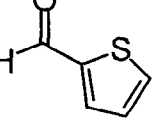
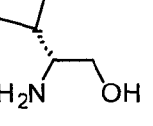
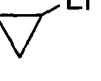
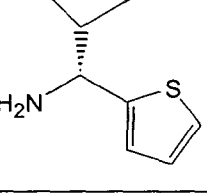
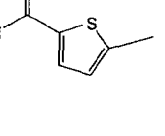
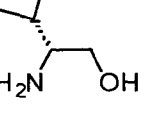
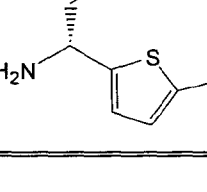
68					1. 67% 2. 166
69			EtLi		1. 67% 2. 154
70			EtLi		1. 42% 2. 142
71			EtLi		1. 36% 2. 142
72					1. 62% 2. 148
73			t-BuLi		1. 27% 2. 256
74			t-BuLi		1. 15% 2. 164

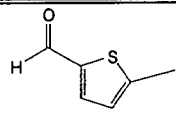
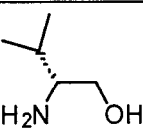
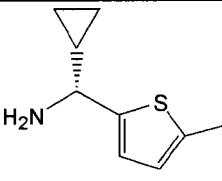
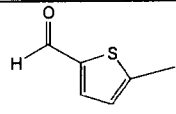
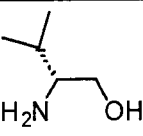
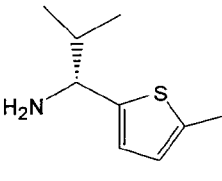
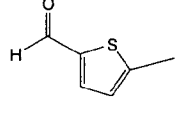
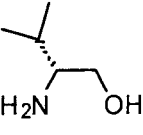
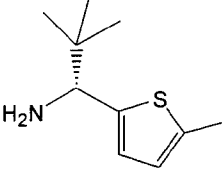
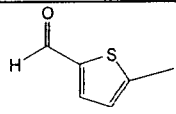
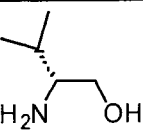
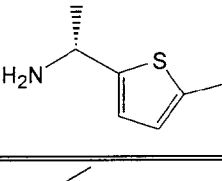
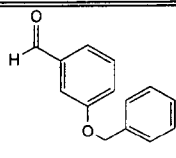
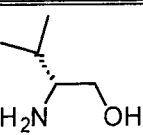
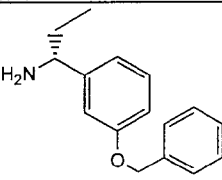
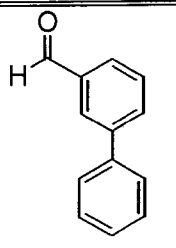
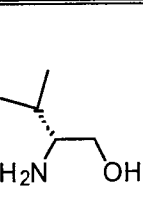
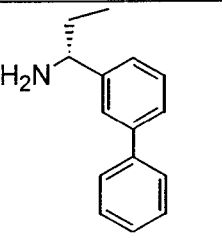
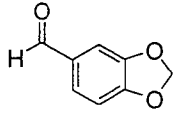
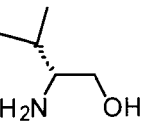
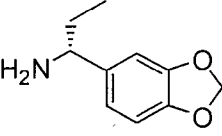
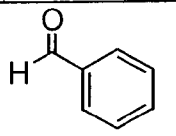
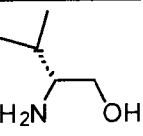
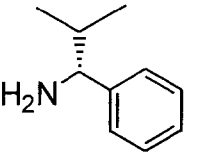
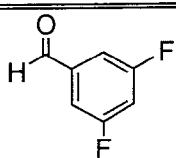
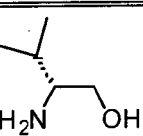
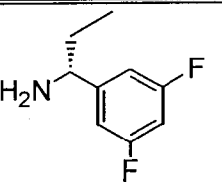
75					1. 7% 2. 204
75.1			EtLi		1. 65% 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.2			EtLi		1. 62% 2. 123 [M-NH ₂] ⁺
75.3			EtLi		1. 93% 2. 139 [M-NH ₂] ⁺
75.4			tBuLi		1. 50% 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.5	(34.6) 		tBuLi		1. 48% 2. 167 [M-NH ₂] ⁺
75.6	(34.6) 		EtLi		1. 97% 2. 139 [M-NH ₂] ⁺

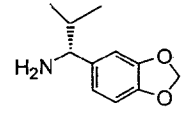
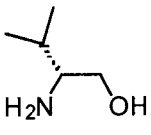
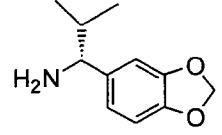
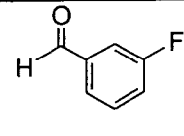
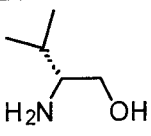
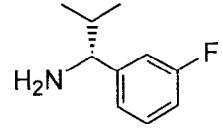
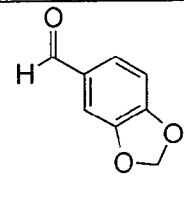
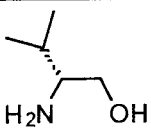
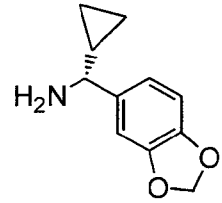
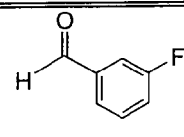
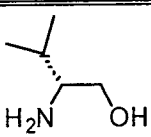
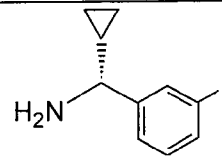
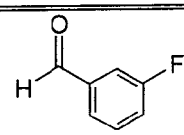
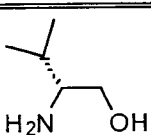
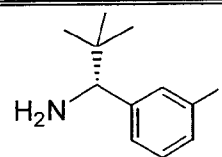
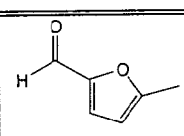
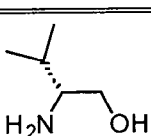
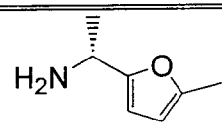
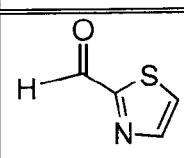
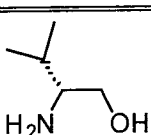
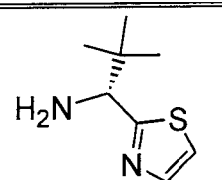
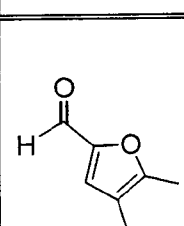
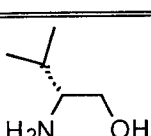
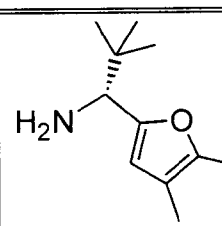
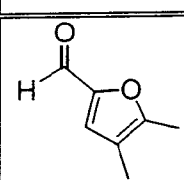
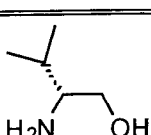
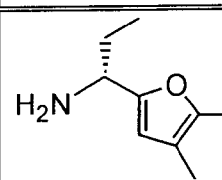
75.7	(34.6)		iPrLi		1. 87% 2. 153 [M-NH ₂] ⁺
75.8	(34.6)				1. 94% 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.9	(34.8)		EtLi		1. 75% 2. 151 [M-NH ₂] ⁺
75.10	(34.8)		tBuLi		1. 30% 2. 179 [M-NH ₂] ⁺

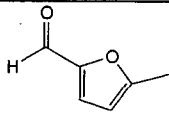
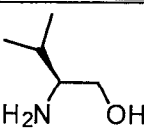
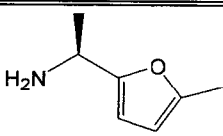
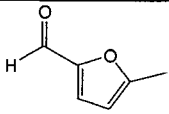
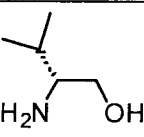
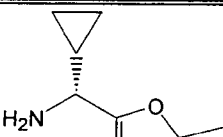
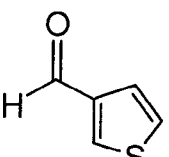
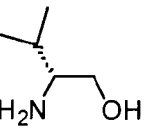
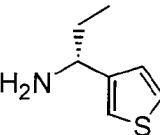
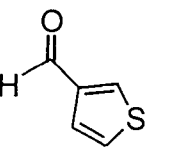
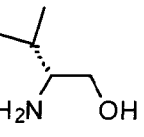
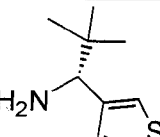
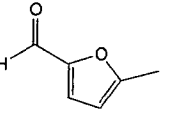
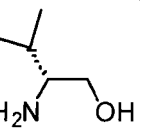
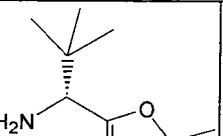
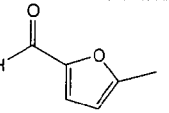
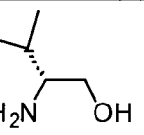
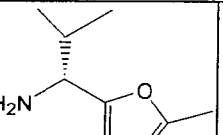
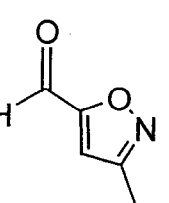
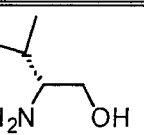
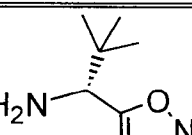
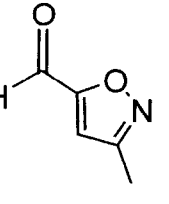
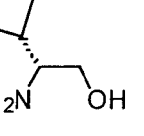
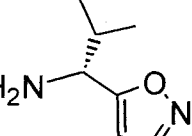
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 75.11 - 75.59

По методике, приведенной в Примере получения 64, но с использованием синтезированных или продажных альдегидов, аминоспиртов и литийорганических реагентов, указанных в представленной ниже таблице, применяя неочищенные амины, получают оптически чистые амины, приведенные в представленной ниже таблице.

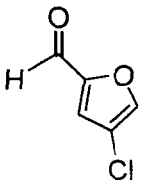
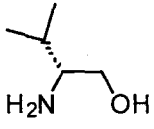
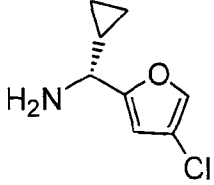
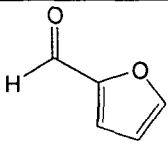
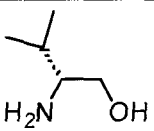
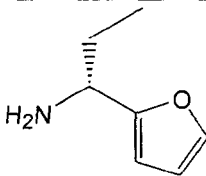
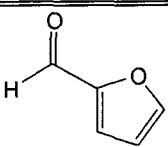
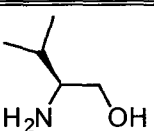
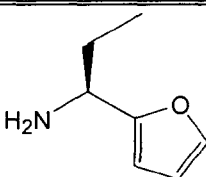
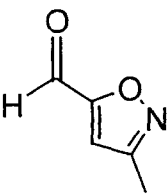
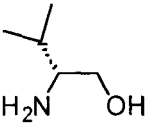
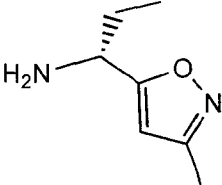
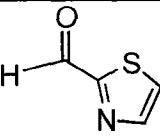
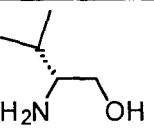
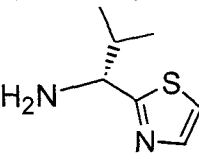
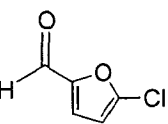
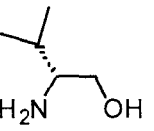
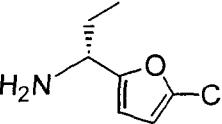
Пример получения	Альдегид	Аминоспирт	Литийорга- ническое соединение	Продукт	Выход (%)
75.11					52%
75.12					50%
75.13			<i>i</i> PrLi		57%
75.14			<i>i</i> PrLi		54%
75.15			<i>i</i> PrLi		58%
75.16					61%
75.17			EtLi		72%

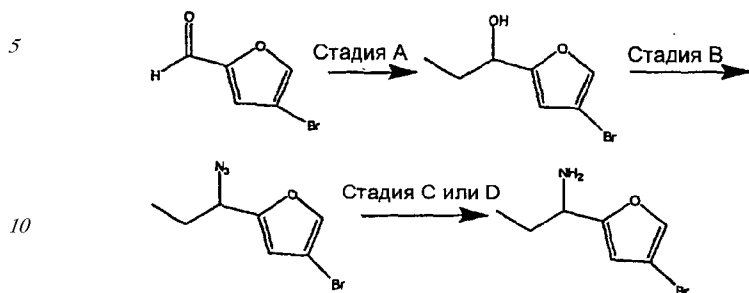
75.18					68%
75.19			iPrLi		77%
75.20			t-BuLi		15%
75.21			MeLi		50%
75.22			EtLi		23%
75.24			EtLi		20%
75.27			EtLi		65%
75.28			iPrLi		61%
75.29			EtLi		90%

75.30			iPrLi		62%
75.31			iPrLi		43%
75.32					50%
75.33					50%
75.34			tBuLi		51%
75.35			MeLi		51%
75.36			tBuLi		57%
75.37			tBuLi		60%
75.38			EtLi		73%

75.39			MeLi		48%
75.41					52%
75.42			EtLi		40%
75.43			tBuLi		20%
75.44			t-BuLi		79%
75.45			iPrLi		55%
75.46	(75.57) 		tBuLi		39%
75.47	(75.57) 		iPrLi		55%

75.48	(75.57)				34%
75.49	(34.7)		EtLi		61%
75.50	(34.7)		tBuLi		25%
75.51	(34.2)		iPrLi		33%
75.52	(34.2)		tBuLi		30%
75.53	(34.2)		EtLi		39%

75.54	(34.2)					38%
75.55				EtLi		64%
75.56				EtLi		46%
75.57	(75.57)			EtLi		62%
75.58				iPrLi		24%
75.59	(34.1)			EtLi		70%

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 75.75Стадия А

15 К раствору альдегида (2,5 г) в эфире (50 мл) при 0 °С по каплям прибавляют EtMgBr (4,56 мл). Гетерогенную смесь перемешивают в течение 2 ч при 0 °С, а
20 затем выливают в стакан с насыщенным раствором хлорида аммония (25 мл), льдом и CH₂Cl₂ (30 мл). После перемешивания двухфазной смеси в течение 10 мин органический слой отделяют, промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄,
25 фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт (2,41 г, 95 %)

Стадия В

30 К раствору спирта, полученного на стадии А выше (1 г), в толуоле при комнатной температуре прибавляют DPPA. Смесь охлаждают до 0 °С и прибавляют DBU и перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре. Слои разделяют и органический слой промывают водой, 1 н HCl и сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очищают с помощью препаративной тонкослойной
35 хроматографии (гексан/EtOAc, 20/1) и получают продукт (840 мг, 75 %).

Стадия С

40 К раствору азиды (730 мг), полученного на стадии В выше, в THF (7 мл) прибавляют PPh₃ (1 г). Гетерогенный раствор перемешивают в течение 12 ч, после чего прибавляют воду (1,5 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение ночи, охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в
45 вакууме. К остатку прибавляют эфир и 1 н HCl. Водный слой охлаждают до 0 °С, подщелачивают с помощью гранулированного NaOH и экстрагируют эфиром.

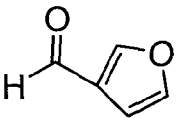
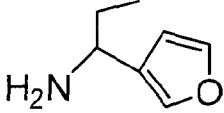
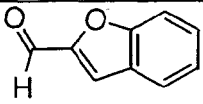
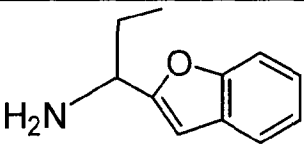
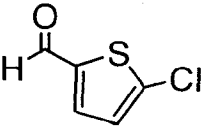
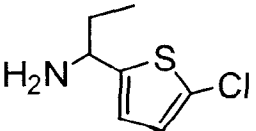
Эфирный слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт (405 мг, 62 %).

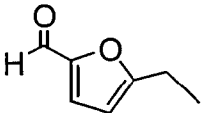
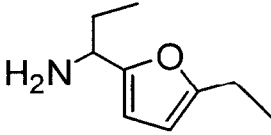
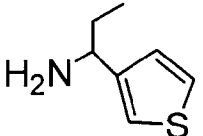
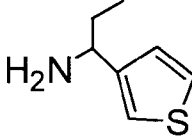
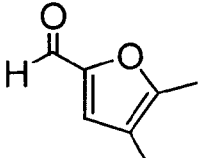
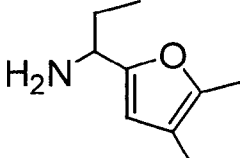
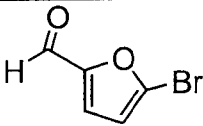
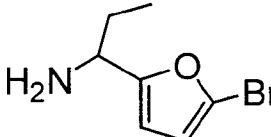
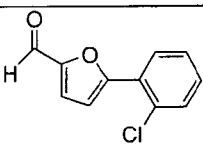
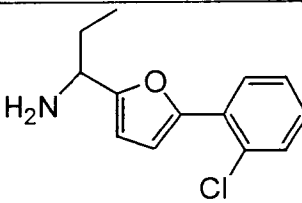
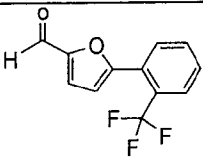
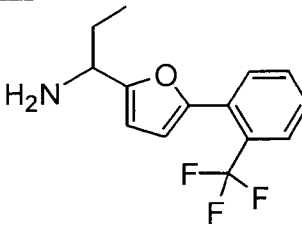
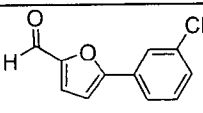
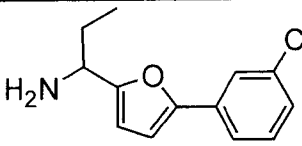
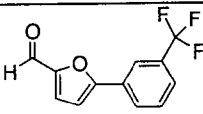
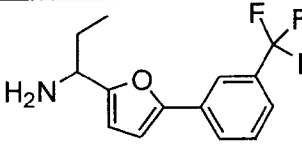
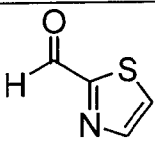
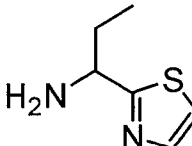
Стадия D

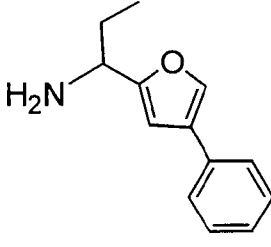
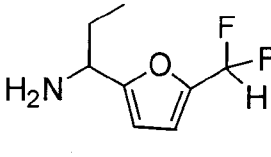
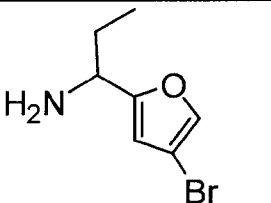
К раствору азида в THF при $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ порциями прибавляют LiAlH_4 . Гетерогенный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем кипятят с обратным холодильником в течение 4 ч. Раствор охлаждают до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ и к реакционной смеси прибавляют воду, 2 М NaOH и эфир. Смесь фильтруют через слой целита. Фильтрат обрабатывают с помощью 3 н HCl. Водный слой охлаждают до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, подщелачивают с помощью гранулированного NaOH и экстрагируют эфиром. Эфирный слой сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт.

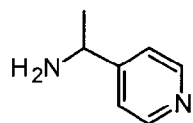
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 75.76 - 75.90

По методике, аналогичной приведенной в Примере получения 75.75, и с использованием указанной методики восстановления получают следующие амины.

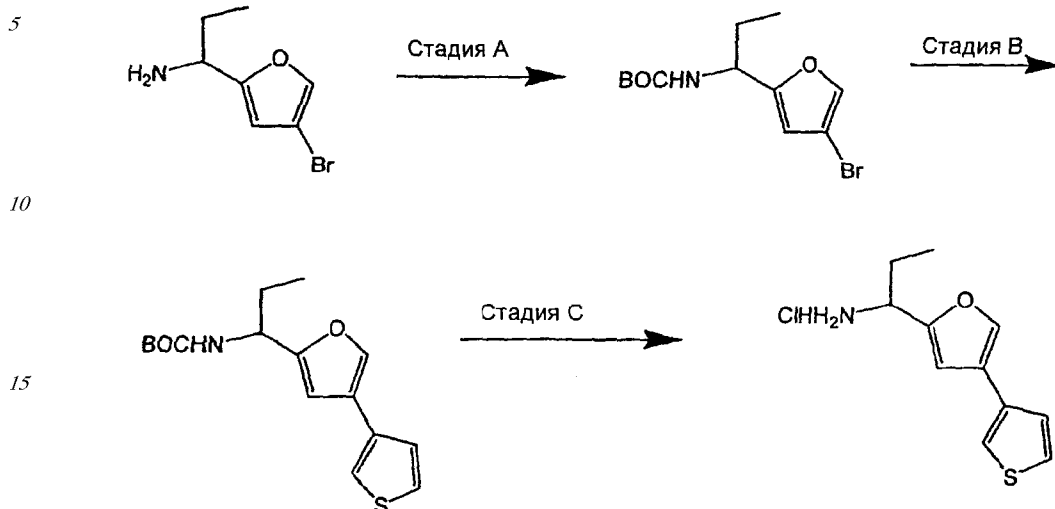
Пример получения	Альдегид	Стадия восстановления	Продукт	Выход, %
75.76		D		43%
75.77		C		36%
75.78		D		32%

75.79		C		42%
75.80		D		56%
75.81		D		35%
75.82		C		13%
75.83		C		42%
75.84		C		39%
75.85		C		26%
75.86		C		25%
75.87		C		14%

75.88	(34.14)	C		49%
75.89	(34.13)	C		34%
75.90		C		44%

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 76

Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в J. Med. Chem. 1996, 39, 3319-3323.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 76.1Стадия А

К раствору амина, полученного в Примере получения 75.90 (2,22 г), в CH_2Cl_2 (50
 25 мл) при 0 °C прибавляют TEA (3,03 мл), а затем BOC_2O (2,85 г). Гетерогенную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси прибавляют 10 % лимонную кислоту и слои разделяют. Органический слой промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, рассолом и сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме.
 30 Неочищенное вещество очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (Hex/EtOAc, 10 : 1) и получают 2,7 г масла (81 %).
 35

Стадия В

По методике, приведенной в Примере получения 13.4, стадия А, но с
 40 использованием продукта, полученного на стадии А выше (450 мг), и 3-тиофенбороновой кислоты (284 мг) получают продукт (325 мг, 71 %).

Стадия С

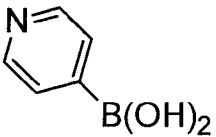
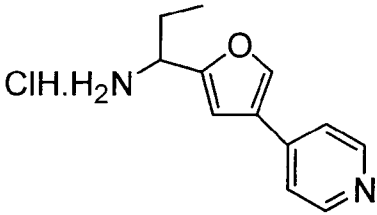
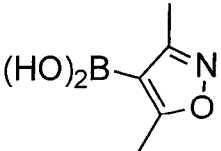
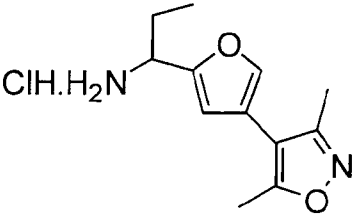
45 К продукту, полученному на стадии В (325 г), прибавляют 4 М HCl в диоксане (1,31 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрируют в

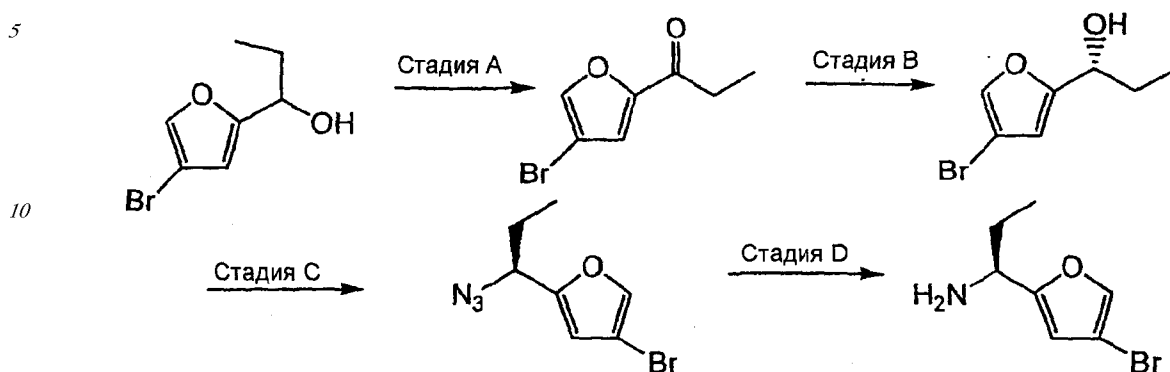
50

вакууме и растворяют в CH_2Cl_2 и повторно концентрируют в вакууме. Эту процедуру повторяют 5 раз и получают полужидкое вещество (89 %).

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 76.2 - 76.3

По методикам, описанным в Примере получения 76.1, но с использованием продажных бороновых кислот получают указанные амины.

Пример получения	Бороновая кислота	Продукт	Выход(%)
76.2			70%
76.3			35%

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 76.10Стадия А

20

Продукт, полученный в Примере получения 75.75, стадия А (2,5 г), вводят в реакцию, как в Примере получения 13.11, стадия В, и получают кетон (1,93 г, 78 %).

Стадия В

25

К раствору кетона, полученного на стадии А выше (500 мг), в THF (5 мл) при 0 °C по каплям прибавляют S-2-метил-CBS-оксазоборолидин (0,98 мл), а затем

30

$\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (1,48 мл). Смесь перемешивают при 0 °C в течение 2 ч, дают ей нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь охлаждают до 0 °C и обрабатывают с помощью MeOH (10 мл). После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь концентрируют в вакууме.

35

Остаток растворяют в CH_2Cl_2 и промывают с помощью 1 М HCl, насыщенного раствора бикарбоната натрия, воды и рассола, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Неочищенное вещество очищают с помощью

40

препаративной тонкослойной хроматографии (Hex/EtOAc, 4 : 1) и получают 650 мг масла (89 %).

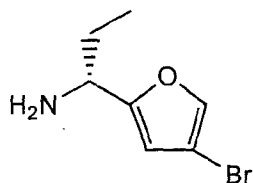
Стадия С

45

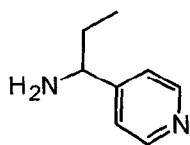
Хиральный спирт, полученный на стадии В выше, вводят в реакцию, как в Примере получения 75.75, стадия В, и получают азид.

Стадия D

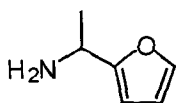
Азид, полученный на стадии С выше, вводят в реакцию, как в Примере получения 75.75, стадия С, и получают амин.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 76.11

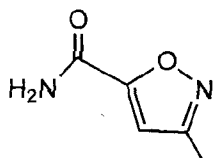
Искомое соединение получают, как в Примере получения 76.10, но с использованием R-2-метил-CBS-оксазоборолидина на стадии В.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 77

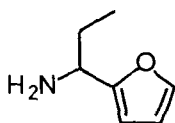
Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в *J. Med. Chem.* 1996, 39, 3319-3323.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 78

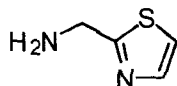
Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в *Chem. Pharm. Bull.* 1991, 39, 181-183.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 78.1

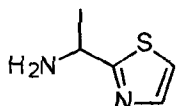
Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в J. Organometallic Chem. 1998, 567, 31-37.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 79

Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 181-183.

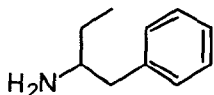
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 80

Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в а) Synthesis 1987, 998-1001, b) Synthesis 1996, 641-646 и с) J. Med. Chem. 1991, 34, 2176-2186.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 81

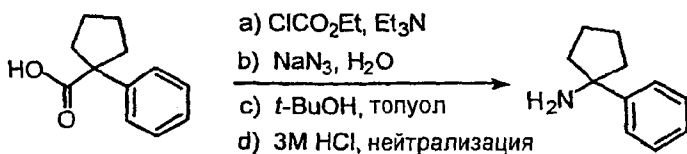
Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в а) *Synthesis* **1987**, 998-1001, б) *Synthesis* **1996**, 641-646 и с) *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2176-2186.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 82



Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в *J. Med. Chem.* **1988**, 31, 2176-2186.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 83



К раствору карбоновой кислоты (1,5 г, 7,89 ммоль), в H_2O /ацетон (1 : 10/всего 12 мл) при 0 °С прибавляют Et_3N (1,43 мл, 10,3 ммоль) а затем прибавляют этилхлорформиат (0,83 мл, 8,68 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, после чего по каплям прибавляют раствор NaN_3 (0,77 г, 11,8 ммоль) в H_2O (2 мл). Полученную гетерогенную смесь перемешивают в течение 1 ч при 0 °С, затем прибавляют холодную воду (5 мл) и Et_2O (10 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью Et_2O (2 x 10 мл).

Органические слои смешивают, прибавляют толуол (20 мл) и органические слои сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении до объема, равного 20 мл. Прибавляют $t\text{-BuOH}$ (5 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь концентрируют при пониженном давлении и неочищенный остаток растворяют в 3 М HCl (30 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Смесь охлаждают до комнатной температуры и экстрагируют с помощью Et_2O (3 x 15 мл). Водный слой охлаждают до 0 °С и прибавляют

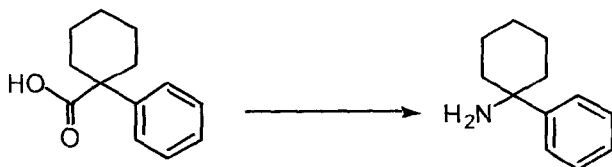
гранулированный твердый NaOH, пока не установится pH ~12. Водный слой экстрагируют с помощью Et₂O (3 x 30 мл) и объединенные органические слои сушат (MgSO₄) и концентрируют при пониженном давлении и получают 0,78 г (выход 61 %) масла [MН⁺ = 162]. Это вещество используют без дополнительной очистки.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 84



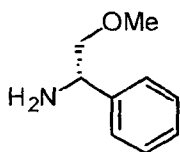
Соответствующий циклопропильный аналог получают по методике, приведенной в Примере получения 83.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 85



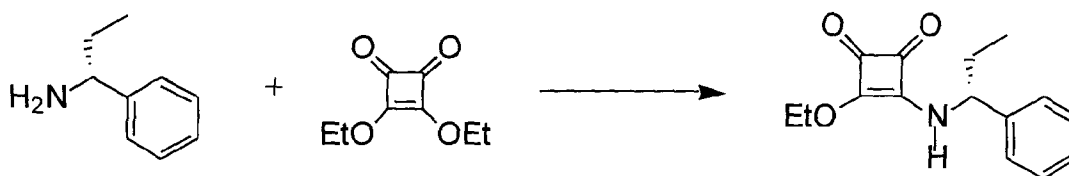
Соответствующий циклогексильный аналог получают по методике, приведенной в Примере получения 83.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 86



Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в *J. Org. Chem.* **1978**, **43**, 892-898.

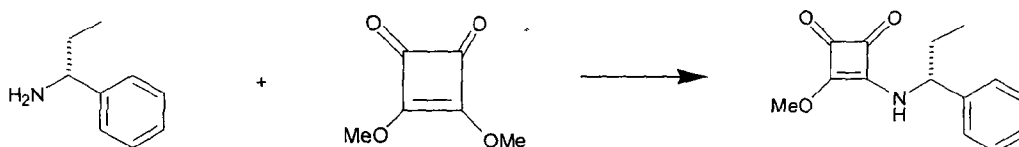
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 87



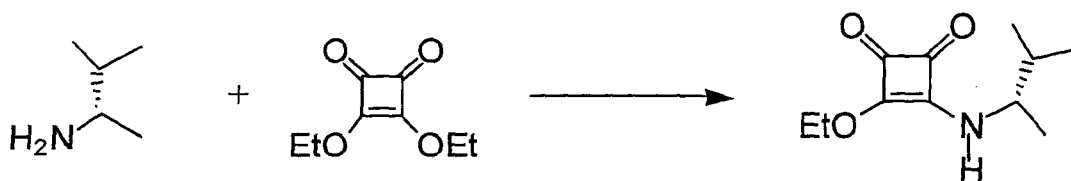
Смесь (*R*)-(+)-фенилпропаноламина (8,2 г), 3,4-диэтокси-3-циклобутен-1,2-диона (10 г) и абсолютного EtOH (75 мл) перемешивают при 0 - 25 °С в течение 12 ч.

Фильтрование и концентрирование фильтрата дает сироп, который охлаждают в морозильнике и получают твердое вещество. Растирание твердого вещества с диэтиловым эфиром дает искомый продукт (10,5 г, 71 %, $MH^+ = 260$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 87.1



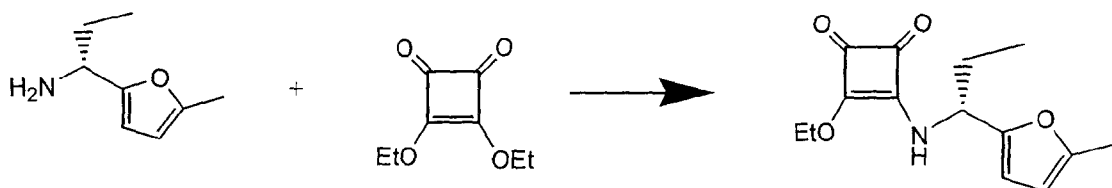
(*R*)-1-Фенилпропиламин (4,82 мл) и 3,4-диметокси-3-циклобутен-1,2-дион (5,03 г) смешивают в MeOH (40 мл) и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (MeOH/CH₂Cl₂, 1 : 40) и получают 2,75 г продукта (31 %, $MH^+ = 246$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 88

Смесь (S)-(+)-3-метил-2-бутиламина (3,0 г), 3,4-диэтокс-3-циклобутен-1,2-диона (5 г) и абсолютного EtOH (100 мл) перемешивают при 0 - 25 °C в течение 12 ч. Фильтрование и концентрирование фильтрата дает сироп, который затвердевает после разбавления с помощью Et₂O. Растирание твердого вещества с диэтиловым эфиром дает искомый продукт в виде твердого вещества (4,4 г, 72 %, МН⁺ = 212).

15

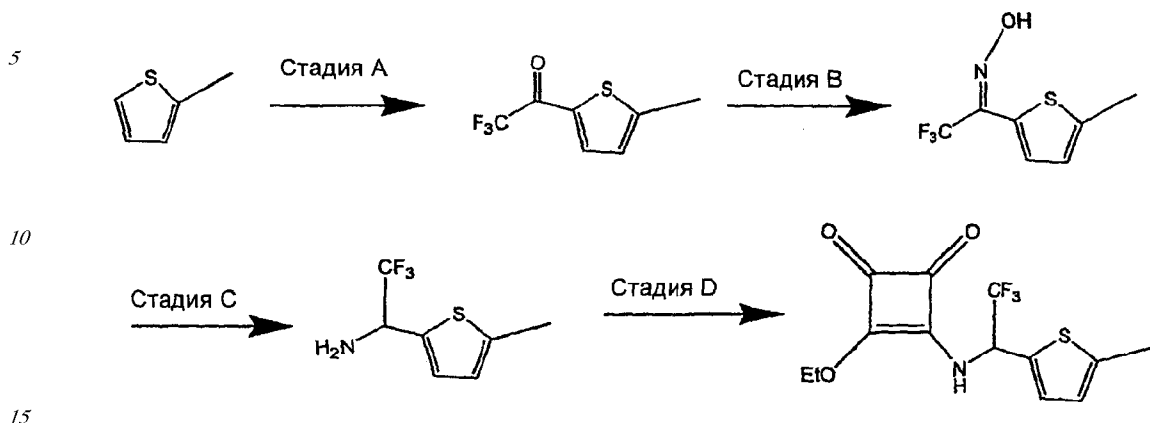
20

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 88.1

Смесь амина, полученного в Примере получения 75.1 (370 мг), 3,4-диэтокс-3-циклобутен-1,2-диона (0,39 мл) и абсолютного EtOH (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Очистка с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (3 % EtOH/CH₂Cl₂) дает искомый продукт (263 мг, 37 %).

35

40

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 88.2Стадия А

20 2-Метилтиофен (3 г) растворяют в THF и охлаждают до -40°C . По каплям прибавляют N-бутиллитий (2,5 М в гексане, 12,24 мл) и перемешивают при -40°C в течение 30 мин. Прибавляют $\text{CuBr} \cdot (\text{CH}_3)_2\text{S}$ (6,29 г) и дают нагреться до -25°C , а затем прибавляют трифторуксусный ангидрид (4,32 мл). Реакционную смесь перемешивают при -15°C в течение выходных дней. Реакцию останавливают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют с помощью EtOAc.

25 Органический слой промывают рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 4,59 г масла (78 %).

30

Стадия В

35 Продукт, полученный на стадии А (4,58 г), гидроксиламингидрохлорид (3 г), ацетат натрия (4,4 г), EtOH (75 мл) и H_2O (7,5 мл) смешивают и нагревают при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, растворяют в 1 н HCl, экстрагируют эфиром, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 4,58 г продукта (93 %, $\text{MH}^+ = 210$).

40

Стадия С

45 Продукт, полученный на стадии В выше (4,5 г), растворяют в TFA (40 мл) и охлаждают до 0°C . Порциями прибавляют порошкообразный Zn (4,2 г) и реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, растворяют в 1 н

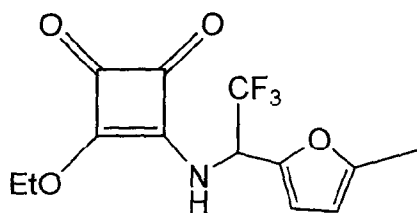
50

NaOH, экстрагируют эфиром, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 3,43 г продукта (80 %).

Стадия D

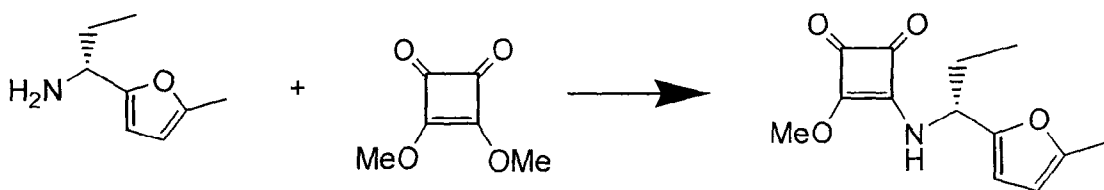
Продукт, полученный на стадии C (526 мг), 3,4-диэтокси-3-циклобутен-1,2-дион (0,4 мл) и абсолютный EtOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Очистка с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (10 % EtOAc/Hex) и получают 178 мг продукта (21 %, $\text{M}^+\text{H} = 320$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 88.3

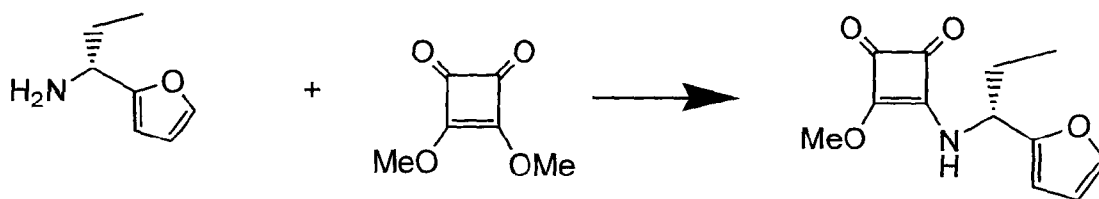


По методике, аналогичной описанной в Примере получения 88.2, но с использованием 2-метилфурана получают указанные выше циклобутендионовые промежуточные продукты.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 88.4



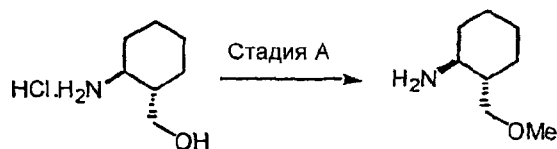
Амин, полученный в Примере получения 75.1 (973 мг), и диметоксискварат (870 мг) растворяют в MeOH (20 мл) и перемешивают в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (MeOH/ CH_2Cl_2 , 1 %) и получают 325 мг продукта (19 %, $\text{M}^+\text{H} = 249,8$).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 88.5

Амин, полученный в Примере получения 75.9 (323 мг), и диметоксискварат (426 мг) растворяют в MeOH (10 мл) и перемешивают в течение выходных дней. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке (MeOH/CH₂Cl₂, 1 : 20) и получают 407 мг продукта (57 %, МН⁺ = 235,8).

15

20

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 89

К раствору КН (0,45 г, 11,3 ммоль) в THF (15 мл) при комнатной температуре порциями прибавляют гидрохлорид амина (0,85 г, 5,1 ммоль) и получают гетерогенную реакционную смесь. Смесь выдерживают в течение ночи (12 ч) и по каплям прибавляют MeI (0,32 мл, 5,1 ммоль). Смесь перемешивают в течение 6 ч, после чего смесь осторожно выливают в холодный рассол (125 мл). Смесь экстрагируют с помощью Et₂O (3 x 25 мл) и органические слои смешивают. Органический слой сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и получают неочищенный продукт в виде масла. Это неочищенное вещество используют на стадии сочетания без дополнительной очистки и исследования.

35

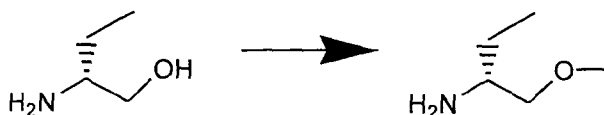
40

45

50

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 89.1

5



10

К раствору КН (1,1 г) в THF (20 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляют (R)-2-амино-1-бутанол (48 мл) и получают гетерогенную смесь.

Смесь выдерживают в течение ночи (18 ч), а затем по каплям прибавляют MeI (1,59 мл). Смесь перемешивают в течение 4 ч, после чего прибавляют рассол.

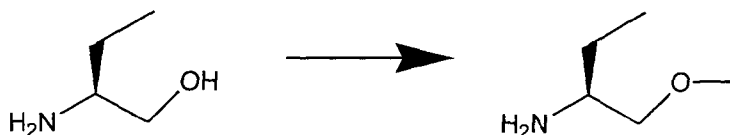
15

Экстрагируют эфиром, сушат над K_2CO_3 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 1,75 г масла.

20

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 89.2

25



30

К раствору КН (1,1 г) в THF (20 мл) при комнатной температуре по каплям прибавляют (S)-2-амино-1-бутанол (48 мл) и получают гетерогенную смесь.

Смесь выдерживают в течение ночи (18 ч), а затем по каплям прибавляют MeI (1,59 мл). Смесь перемешивают в течение 4 ч, после чего прибавляют рассол.

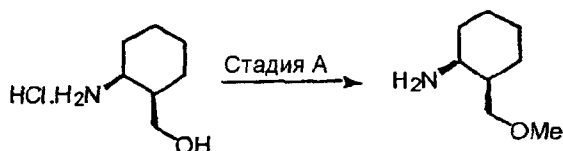
35

Экстрагируют эфиром, сушат над K_2CO_3 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 1,75 г масла.

40

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 90

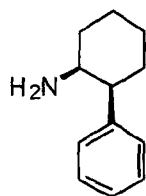
45



50

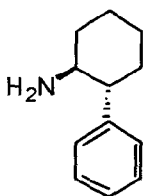
Соответствующий *цис*-аналог получают аналогичным образом с использованием методики, описанной в Примере получения 89. Это вещество также используют без дополнительной очистки.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 91



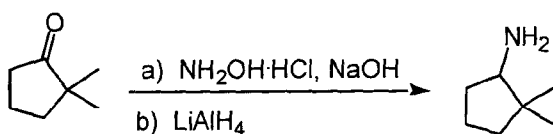
Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4437-4444.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 92



Искомое соединение получают по методикам, ранее описанным в *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1962**, 35, 11-16.

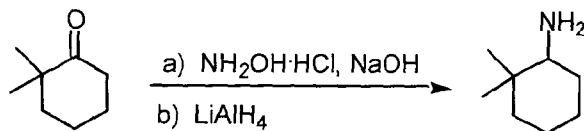
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 93



Искомый амин получают из соответствующего кетона по стандартным методикам, ранее описанным в а) *Synthesis* **1987**, 998-1001, б) *Synthesis* **1996**,

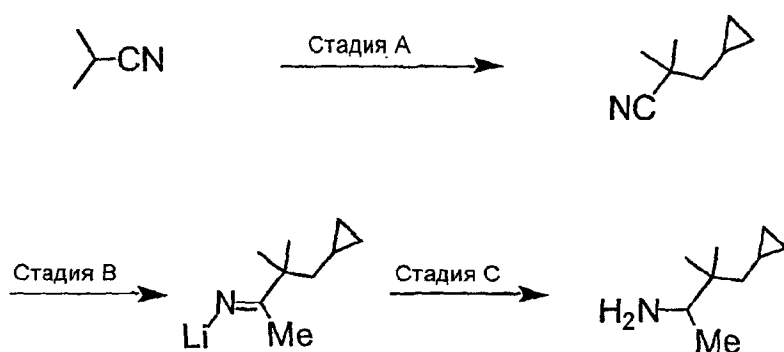
641-646 и с) *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2176-2186.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 94



Искомый амин получают из соответствующего кетона по стандартным методикам, ранее описанным в а) *Synthesis* **1987**, 998-1001, б) *Synthesis* **1996**, 641-646 и с) *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2176-2186.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 95



Стадия А

Гексаметилдисилилазид лития (34 мл, 1 М в THF) прибавляют по каплям при -78°C к раствору изобутиронитрила (2,8 мл) в THF (20 мл). Через 40 мин прибавляют циклопропилметилбромид (5 г) и смесь нагревают до 25°C и перемешивают в течение ночи. После охлаждения до 0°C прибавляют 1 М HCl (водный раствор) и смесь экстрагируют с помощью диэтилового эфира, сушат над безводным Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме при 0°C ,

получая искомый продукт (4,5 г).

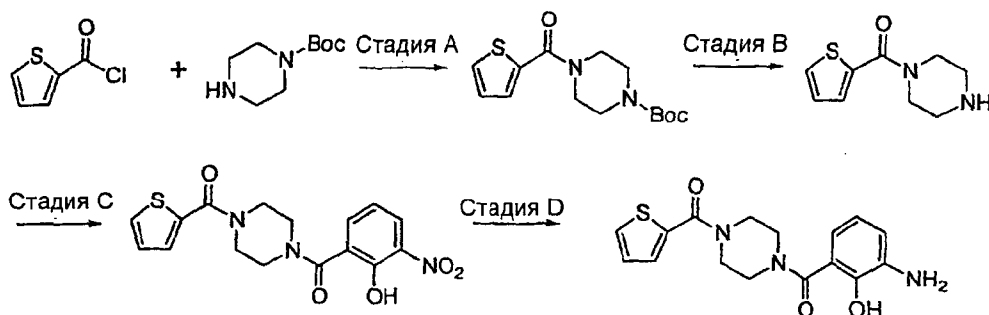
Стадия В

Метиллитий (17 мл, 1,4 М в Et₂O) прибавляют к продукту, полученному на стадии А выше (1,5 г), в Et₂O (безводный) при 0 °С. Смесь перемешивают при 0 - 25 °С в течение ночи, затем разбавляют с помощью 3 М HCl (водный раствор), экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют, концентрируют в вакууме при 0 °С и используют непосредственно на стадии С.

Стадия С

Продукт, полученный на стадии В выше, прибавляют к взвеси NaBH₄ (1,4 г) в изопропанолe (50 мл) при 0 °С, затем смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч и при комнатной температуре в течение 48 ч. Прибавляют воду и смесь перемешивают в течение 30 мин, затем экстрагируют с помощью диэтилового эфира, сушат над безводным Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют с помощью CH₂Cl₂ и экстрагируют с помощью 3 М HCl. Органическую фазу отбрасывают и водную фазу подщелачивают с помощью NaOH (водный раствор) и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Сушка над безводным Na₂SO₄, фильтрование и концентрирование в вакууме дает искомое соединение (0,5 г).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 96



Стадия А

2-Тиофенкарбонилхлорид (2,0 мл, 18,7 ммоль) растворяют в 100 мл дихлорметана. После прибавления диизопропилэтиламина (4,1 мл, 23,4 ммоль) и Вос-пиперазина (3,66 г, 19,7 ммоль) смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученную смесь выливают в воду (500 мл) и подкисляют с помощью 3 н HCl до pH~1. Экстракция с помощью дихлорметана (2x100 мл) и сушка над сульфатом натрия дает достаточно чистый продукт, который используют на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO) 1,60 (s, 9H), 3,29 (dd, 4H), 3,69 (dd, 4H), 7,23 (dd, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,79 (d, 1H).

Стадия В

Неочищенное вещество, полученное на стадии А, растворяют в смеси трифторуксусная кислота/дихлорметан (75 мл, 4/1). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь выливают в 1 н гидроксид натрия (400 мл). Экстракция с помощью дихлорметана (2 x 100 мл) и сушка над сульфатом натрия дает достаточно чистый продукт, который используют на стадии С без какой-либо дополнительной очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO) 2,81 (dd, 4H), 3,63 (dd, 4H), 7,21 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,82 (d, 1H).

Стадия С

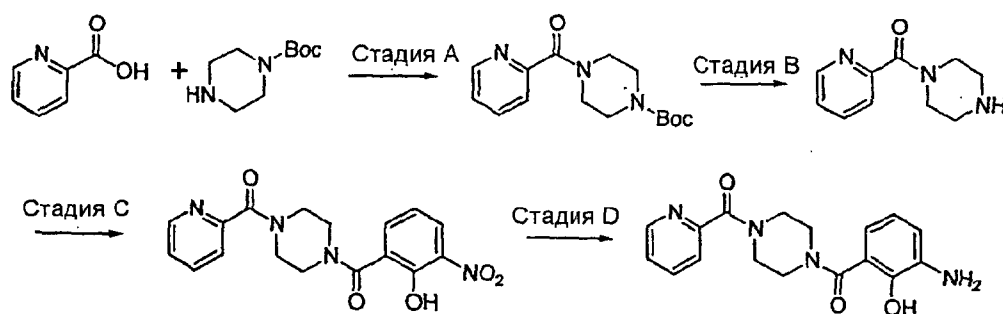
Неочищенное вещество (3,50 г, 17,8 ммоль), полученное на стадии В, растворяют в дихлорметане (100 мл). После прибавления диизопропилэтиламина (18,7 мл, 107 ммоль), 3-нитросалициловой кислоты (3,3 г, 18,0 ммоль) и PyBrOP (10,4 г, 22,3 ммоль) полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливают в 1 н гидроксид натрия (200 мл). Экстракция с помощью дихлорметана (2 x 200 мл) приводит к удалению всех PyBrOP продуктов. Водную фазу подкисляют с помощью 3 н HCl и последовательно экстрагируют с помощью дихлорметана (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы кислотной экстракции сушат над сульфатом натрия, концентрируют и окончательно очищают с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол = 10/1) и получают искомый продукт (2,31 г, 34 %

за 3 стадии). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,30-3,90 (m, 8H), 7,10-8,20 (m, двойные сигналы от E/Z-изомеров, 6H), 10,82 (s, 1H).

Стадия D

Нитросоединение (2,3 г, 6,4 ммоль), полученное на стадии С, растворяют в метаноле (50 мл) и перемешивают с 10 % Pd/C в атмосфере газообразного водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит и тщательно промывают метанолом. В заключение фильтрат концентрируют в вакууме и очищают с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол = 10/1) и получают искомый продукт (1,78 г, 84 %). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) 3,30 - 3,90 (m, 8H), 7,22 (m, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,15 (d, 1H), 10,85 (bs, 1H).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 97



Стадия А

Пиколиновую кислоту (3,0 г, 24,3 ммоль) суспендируют в SOCl_2 (15 мл). После прибавления диметилформамина (5 капель), реакционную смесь перемешивают в течение 4 ч. Выпаривание растворителя дает соответствующий хлорангидрид кислоты в виде HCl-соли. Без какой-либо дополнительной очистки твердое вещество суспендируют в 120 мл дихлорметана. После прибавления диизопропилэтиламина (12,7 мл, 73 ммоль) и Вос-пиперазина (4,8 г, 25,5 ммоль) реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученную смесь выливают в воду (500 мл) и экстрагируют с помощью дихлорметана (2 x 100 мл). Сушка над сульфатом натрия дает достаточно

чистый продукт, который используют на стадии В без какой-либо дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) 1,63 (s, 9H), 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 7,57 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,98 (dd, 1H), 8,70 (d, 1H).

Стадия В

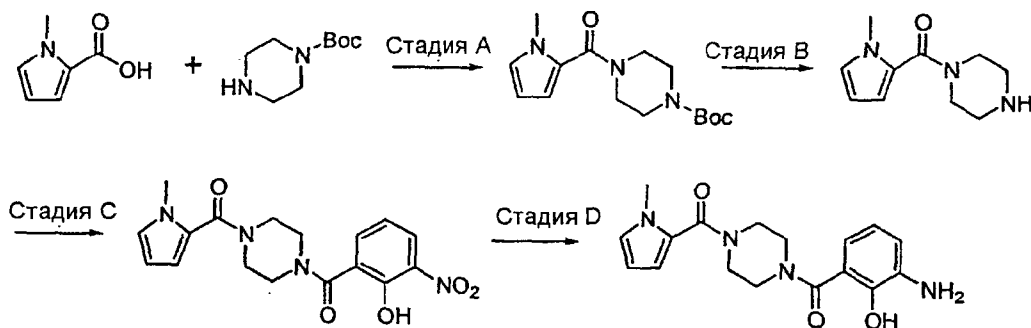
Неочищенное вещество, полученное на стадии А, растворяют в смеси трифторуксусная кислота/дихлорметан (75 мл, 4/1). После перемешивания в течение 2 дней, реакционную смесь выливают в 1 н гидроксид натрия (400 мл). Экстракция с помощью дихлорметана (2 x 100 мл) и сушка над сульфатом натрия дает достаточно чистый продукт, который используют на стадии С без какой-либо дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) 2,77 (dd, 2H), 2,83 (dd, 1H), 3,38 (dd, 2H), 3,64 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,67 (d, 1H).

Стадия С

Неочищенное вещество (1,35 г, 7,06 ммоль), полученное на стадии В, растворяют в дихлорметане (50 мл). После прибавления диизопропилэтиламина (3,7 мл, 21,2 ммоль), 3-нитросалициловой кислоты (1,36 г, 7,41 ммоль) и PyBrOP (3,62 г, 7,77 ммоль) полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливают в 1 н гидроксид натрия (300 мл). Экстракция с помощью дихлорметана (2 x 100 мл) приводит к удалению всех PyBrOP продуктов. Водную фазу подкисляют с помощью 3 н HCl . Доведение pH с помощью насыщенного раствора карбоната натрия до почти нейтральной реакции приводит к осаждению искомого соединения из раствора. Водную фазу последовательно экстрагируют с помощью дихлорметана (3x 100 мл). Объединенные органические слои нейтрального экстракта сушат над сульфатом натрия, концентрируют и окончательно очищают с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол = 20/1) и получают искомый продукт (1,35 г, 16 % за 3 стадии). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) 3,30-3,95 (m, 8H), 7,22 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,73 (d, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,69 (m, 1H), 10,82 (s, 1H).

Стадия D

Нитросоединение (1,35 г, 3,79 ммоль), полученное на стадии С, растворяют в метаноле (60 мл) и перемешивают с 10 % Pd/C в атмосфере газообразного водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит и тщательно промывают метанолом. В заключение фильтрат концентрируют в вакууме и очищают с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол = 20/1) и получают искомый продукт (1,10 г, 89 %). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) 3,50-3,85 (m, 8H), 6,47 (dd 1H), 6,74 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,04 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 98Стадия А

1-Метил-2-пирролкарбоновую кислоту (2,5 г, 20,0 ммоль) растворяют в дихлорметане (50 мл). После прибавления PyBrOP (16,3 г, 35,0 ммоль), диизопропилэтиламина (14,0 мл, 73,0 ммоль) и Boc-пиперазина (5,5 г, 30,0 ммоль) реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливают в 1 н гидроксид натрия (200 мл). Экстракция с помощью дихлорметана (2 x 100 мл) приводит к удалению всех PyBrOP продуктов. Водную фазу подкисляют с помощью 3 н HCl. Доведение с помощью насыщенного раствора карбоната натрия до почти нейтральной реакции приводит к осаждению искомого соединения. Водную фазу последовательно экстрагируют с помощью дихлорметана (3 x 100 мл). Объединенные органические фазы нейтрального экстракта сушат над сульфатом натрия.

Удаление растворителя дает достаточно чистый продукт, который используют на стадии В без какой-либо дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) 1,59 (s, 9H) 3,21 (dd, 4H), 3,61 (dd, 4H), 3,74 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,33 (d, 1H), 7,01 (d, 1H).

Стадия В

Неочищенное вещество, полученное на стадии А, растворяют в смеси трифторуксусная кислота/дихлорметан (75 мл, 4/1). После перемешивания в течение 3 ч, реакционную смесь выливают в 1 н гидроксид натрия (400 мл). Экстракция с помощью дихлорметана (3 x 100 мл) и сушка над сульфатом натрия дает достаточно чистый продукт, который используют на стадии С без какой-либо дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) 2,79 (dd, 4H), 3,62 (dd, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,11 (dd, 1H), 6,37 (d, 1H), 6,96 (d, 1H).

Стадия С

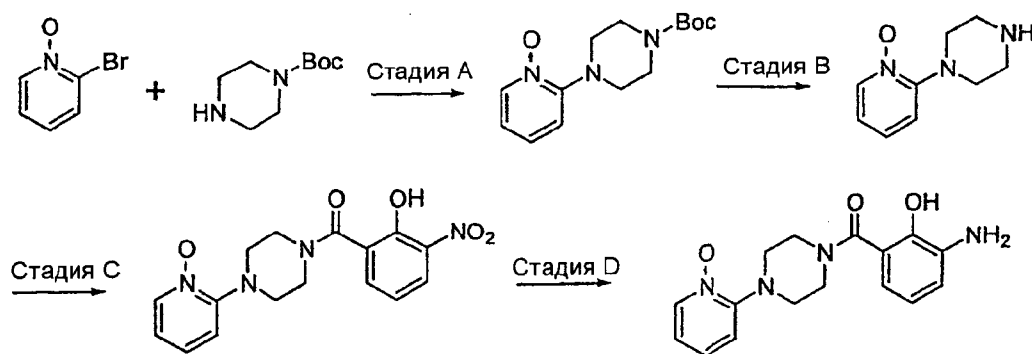
Неочищенное вещество (3,15 г, 16,3 ммоль), полученное на стадии В, растворяют в дихлорметане (100 мл). После прибавления диизопропилэтиламина (8,5 мл, 49,0 ммоль), 3-нитросалициловой кислоты (3,13 г, 17,1 ммоль) и PyBrOP (9,11 г, 19,6 ммоль) полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливают в 1 н гидроксид натрия (400 мл). Экстракция с помощью дихлорметана (2 x 100 мл) приводит к удалению всех PyBrOP продуктов. Затем водную фазу осторожно подкисляют с помощью 3 н HCl , пока окраска раствора не перейдет от оранжевой к желтой, и искомое соединение осаждается из раствора. Водную фазу последовательно экстрагируют с помощью дихлорметана (3 x 100 мл). Объединенные органические слои кислотной экстракции сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме и получают искомый продукт. ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) 3,35-3,85 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,13 (dd, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,70 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 10,83 (s, 2H).

Стадия D

Неочищенное нитросоединение, полученное на стадии С, суспендируют в метаноле (60 мл) и перемешивают с 10 % Pd/C в атмосфере газообразного

водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит и
тщательно промывают метанолом. Фильтрат концентрируют в вакууме и
очищают с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол = 10/1) и
получают искомый продукт (2,61 г, 40 % за 4 стадии). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -
DMSO) 3,45–4,80 (m, 8H), 3,79 (s, 3H), 6,17 (dd, 1H), 6,45 (m, 2H), 6,78 (m, 2H),
7,01 (d, 1H).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 99



Стадия А

2-Бромпиридин-N-оксидгидрохлорид (1,13 г, 5,37 ммоль) и Вос-пиперазин (1,50 г,
8,06 ммоль) нагревают при 80° С в пиридине (10 мл) в течение ночи.

Реакционную смесь выливают в воду (300 мл), а затем экстрагируют с помощью
дихлорметана (2 x 100 мл). Объединенные органические фазы сушат над
сульфатом натрия, концентрируют и окончательно очищают с помощью
хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол = 10/1) и получают искомый
продукт (500 мг, 33 %).

^1H ЯМР (300 МГц, d-CDCl_3) 1,60 (s, 9H), 3,46 (dd, 4H), 3,78 (dd, 4H), 6,99 (m, 2H),
7,37 (dd, 1H), 8,33 (d, 1H).

Стадия В

Очищенный продукт (500 мг, 1,79 ммоль) перемешивают в течение 30 мин с 4 н
HCl/диоксан (15 мл). Выпаривание растворителя дает неочищенный амин (465

мг) в виде соли, содержащей несколько молекул HCl, которую используют на стадии С без какой-либо дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, d₆-DMSO) 3,38 (m, 4H), 4,81 (m, 4H), 7,34 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H).

Стадия С

Неочищенное вещество (370 мг, 1,48 ммоль), полученное на стадии В, суспендируют в дихлорметане (20 мл). После прибавления диизопропилэтиламина (2,6 мл, 14,8 ммоль), 3-нитросалициловой кислоты (406 мг, 2,22 ммоль) и PyBrOP (1,21 г, 2,59 ммоль) смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливают в 1 н гидроксид натрия (50 мл). Экстракция с помощью дихлорметана (2 x 50 мл) приводит к удалению всех PyBrOP продуктов. Затем водную фазу осторожно подкисляют (pH ~ 4 - 5) с помощью 3 N HCl и экстрагируют с помощью дихлорметана (3 x 50 мл).

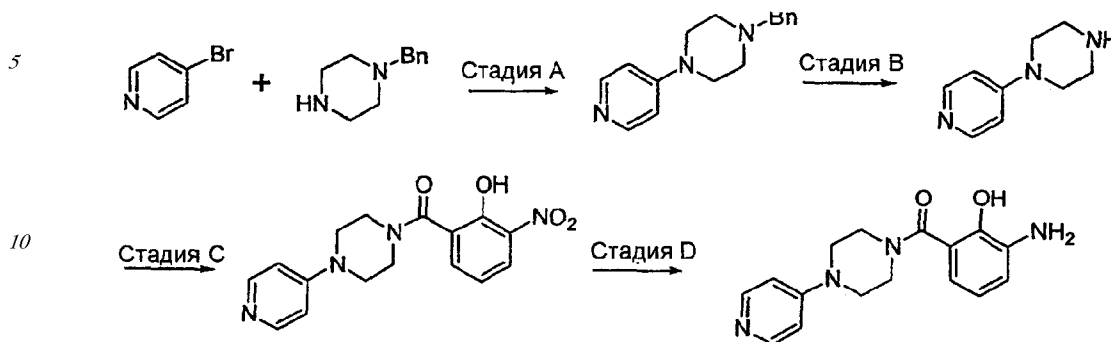
Объединенные органические слои кислотной экстракции сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме и очищают с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол = 10/1) и получают искомый продукт (330 мг, 65 %).

ЖХМС (жидкостная хроматография с масс-спектрометрией) рассчитано: 344,1, найдено: (M+1)⁺ = 345,1

Стадия D

Гидросульфит натрия (1,05 г) растворяют в воде (3,0 мл) и получают 1,5 н раствор. Прибавляют диоксан (3,0 мл), а затем концентрированный раствор гидроксида аммония (0,60 мл, что приводит к концентрации 1,0 н). После прибавления нитросоединения (100 мг, 0,29 ммоль) реакционную смесь перемешивают в течение 0,5 ч. После этого растворитель удаляют и остаток суспендируют в дихлорметан/метанол (10/1). Фильтрация через целит удаляет большую часть солей. Окончательная очистка с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол = 5/1) дает искомый продукт (68 мг, 75 %).

ЖХМС рассчитано: 314,14, найдено: (M+1)⁺ = 315,1

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 100Стадия А

4-Бромпиридингидрохлорид (3,0 г, 15,4 ммоль) растворяют в воде (15 мл). После прибавления N-бензилпиперазина (14,8 мл, 85,0 ммоль) и 500 мг сульфата меди реакционную смесь нагревают в течение ночи при 140 °С. Полученный продукт экстрагируют эфиром (5x75 мл), сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Окончательная очистка с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол/ NH_4OH = 10/1/0,1) дает искомый продукт (2,16 г, 55 %). ^1H ЯМР (300 МГц, d-CDCl_3) 2,68 (dd, 4H), 3,45 (dd, 4H), 6,76 (d, 2H), 7,40 (m, 5H), 8,38 (d, 2H).

Стадия В

Бензиламин (2,16 г, 8,54 ммоль), полученный на стадии А, формиат аммония (2,71 г, 43,0 ммоль) и Pd (C) (10 %, 1,0 г) суспендируют в метаноле (50 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Палладий отфильтровывают и фильтрат концентрируют. Достаточно чистый продукт используют на стадии С без какой-либо дополнительной очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, d-CDCl_3) 2,48 (bs, 1H), 3,13 (dd, 4H), 3,41 (dd, 4H), 7,78 (d, 2H), 8,39 (d, 2H).

Стадия С

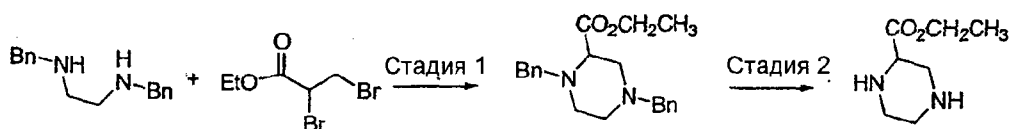
Неочищенное вещество (1,15 г, 7,06 ммоль), полученное на стадии В, растворяют в дихлорметане (50 мл). После прибавления диизопропилэтиламина (4,7 мл, 42,4 ммоль), 3-нитросалициловой кислоты (1,94 г, 10,6 ммоль) и PyBrOP

(5,78 г, 12,3 ммоль) полученную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, а затем выливают в 1 н гидроксид натрия (300 мл). Экстракция с помощью дихлорметана (2 x 100 мл) приводит к удалению всех RuBrOP продуктов. Водную фазу осторожно подкисляют до $\text{pH} \sim 5-6$ с помощью 3 N HCl и экстрагируют с помощью дихлорметана (3 x 100 мл). Объединенные органические слои нейтрального экстракта сушат над сульфатом натрия, концентрируют и окончательно очищают с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол/ NH_4OH = 10/1/0,1) и получают искомый продукт (850 мг, 37 % за 2 стадии).

Стадия D

Нитросоединение (850 мг, 2,59 ммоль), полученное на стадии C, растворяют в метаноле (40 мл) и перемешивают с 10 % Pd/C в атмосфере газообразного водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит и тщательно промывают метанолом. В заключение фильтрат концентрируют в вакууме и очищают с помощью хроматографии на колонке (дихлорметан/метанол/ NH_4OH = 10/1/0,1) и получают искомый продукт (650 г, 84 %). ^1H ЯМР (300 МГц, d_6 -DMSO) 3,40-3,75 (bm, 8H), 6,49 (dd, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,93 (d, 2H), 8,28 (d, 2H).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 101



Стадия 1

N,N' -Дибензилэтан-1,2-диамин (20 мл, 0,0813 моль), триэтиламин (22,66 мл, 0,1626 моль) и бензол (100 мл) смешивают в круглодонной колбе. По каплям прибавляют раствор этилового эфира 2,3-дибромпропионовой кислоты (11,82 мл, 0,0813 моль) в бензоле (50 мл). Раствор кипятят с обратным холодильником в течение ночи и за протеканием реакции следят с помощью ТСХ (20 % этилацетат/гексан). Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры,

затем фильтруют и промывают бензолом. Фильтрат концентрируют, затем очищают с помощью хроматографии на колонке (15 % этилацетат/гексан).

Продукт выделяют в виде масла (25,42 г, 0,0752 моль, 92 %). МС (масс-спектры):
 5 рассчитано: 338,20, найдено: 339,2

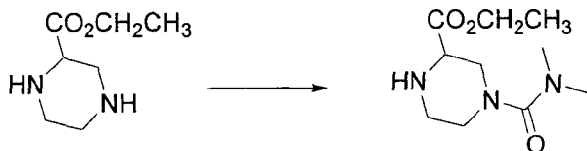
¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,23 (t, 3H), 2,48 (m, 3H), 2,62 (m, 1H), 2,73 (m, 1H), 3,07
 10 (m, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,42 (d, 1H), 3,56 (m, 2H), 3,91 (d, 1H), 4,17 (m, 2H), 7,27 (m, 10H).

Стадия 2

В сосуде Парра для встряхивания смешивают сложный эфир (25,43 г, 0,075
 15 моль) и метанол (125 мл). Сосуд продувают аргоном и прибавляют палладиевый катализатор (5 % на угле, 2,5 г). Систему встряхивают в атмосфере водорода в течение ночи. ТСХ (20 % этилацетат/гексан), показывает, что реакция
 20 завершилась. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и промывают метанолом. Фильтрат концентрируют и продукт выделяют в виде твердого вещества (11,7 г, 0,074 моль, 98 %).

МС: рассчитано: 158,11, найдено: 159,2 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) 1,27 (t, 3H),
 25 2,70 (m, 4H), 2,96 (m, 1H), 3,13 (dd, 1H), 3,43 (dd, 1H), 4,18 (m, 2H).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 102

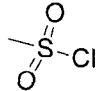
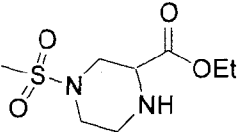
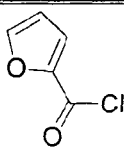
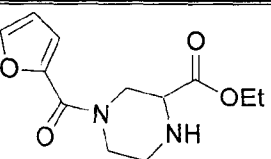


Этиловый эфир пиперазин-2-карбоновой кислоты (3,11 г, 0,0197 моль),
 40 диизопропилэтиламин (5,15 мл, 0,0296 моль) и метиленхлорид (200 мл) смешивают в круглодонной колбе. При перемешивании при комнатной температуре по каплям прибавляют раствор N,N-диметилкарбамоилхлорида
 45 (1,81 мл, 0,0197 моль) в метиленхлориде (20 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. После этого реакционную смесь концентрируют и используют на следующей стадии без дополнительной очистки. (выход 99 %).
 50 МС: рассчитано: 229,14, найдено: 230,1.

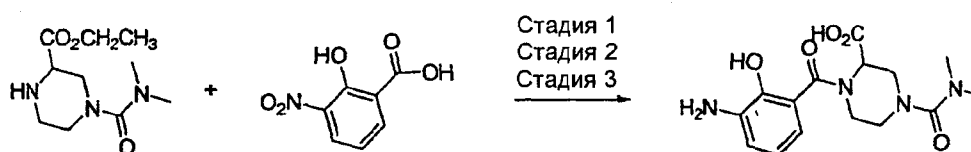
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,30 (t, 3H), 2,85 (s, 6H), 3,10 (m, 3H), 3,31 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,21 (q, 2H).

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 103 - 104

По методике, описанной в Примере 102, продукты, указанные в приведенной ниже таблице, получают с использованием указанного продажного хлорида и этилового эфира пиперазин-2-карбоновой кислоты, полученного в Примере получения 101.

Пример	Хлорид	Продукт	1. Выход (%) 2. (M+1) ⁺
103			1. 99% 2. 237,1
104			1. 62% 2. 253,1

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 105



Стадия 1

3-Нитросалициловую кислоту (3,61 г, 0,0197 г), DCC (2,03 г, 0,0099 моль) и этилацетат (130 мл) смешивают в круглодонной колбе и перемешивают в

течение 15 мин. Прибавляют этиловый эфир 4-диметилкарбамоилпиперазин-2-карбоновой кислоты (4,51 г, 0,0197 г) и реакционную смесь перемешивают в течение 72 ч. Реакционную смесь концентрируют, затем растворяют в дихлорметане. Органическую фазу один раз промывают с помощью 0,1 н гидроксида натрия. Водную фазу один раз экстрагируют дихлорметаном. Водную фазу подкисляют и трижды промывают этилацетатом. Водную фазу концентрируют и очищают с помощью хроматографии на колонке (5 % метанол/DCM).

МС: рассчитано: 394,15, найдено: 395,0.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,32 (t, 3H), 2,86 (m, 7H), 3,15 (m, 1H), 3,51 (m, 4H), 4,24 (m, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,20 (m, 1H), 10,86 (bs, 1H).

Стадия 2

Этиловый эфир 4-диметилкарбамоил-1-(2-гидрокси-3-нитробензоил)-пиперазин-2-карбоновой кислоты (0,80 г, 0,002 моль) и метанол (50 мл) смешивают в круглодонной колбе. Систему продувают аргоном. К раствору прибавляют 5 % палладий на угле (~100 мг). Колбу продувают водородом и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и промывают метанолом. Вещество концентрируют, затем очищают с помощью хроматографии на колонке (6 % метанол/DCM). Выделяют продукт (0,74 г, 0,002 моль, 100 %).

МС: рассчитано: 364,17, найдено: 365,1.

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,27 (t, 3H), 2,85 (m, 8H), 3,18 (1H), 3,45 (m, 3H), 4,19 (m, 3H), 3,90 (m, 3H)

Стадия 3

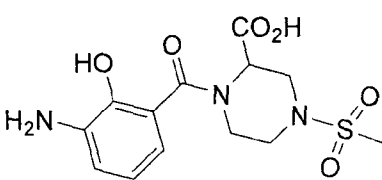
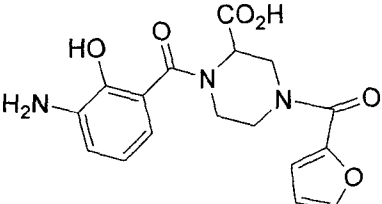
Этиловый эфир 1-(3-амино-2-гидроксибензоил)-4-диметилкарбамоилпиперазин-2-карбоновой кислоты (0,74 г, 0,002 моль) суспендируют в растворе диоксана (10 мл) и воды (10 мл). Прибавляют гидроксид лития (0,26 г, 0,0061 моль) и смесь перемешивают в течение 2 ч. Раствор подкисляют до pH = 6 с помощью 3 н HCl, затем экстрагируют бутанолом. Экстракты смешивают, сушат над сульфатом натрия и концентрируют.

МС: рассчитано: 336,14, найдено: 337,1.

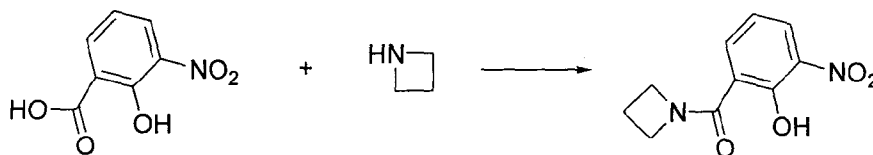
^1H ЯМР (300 МГц, CD_3OD) 2,86 (m, 7H), 3,23 (m, 3H), 3,54 (m, 3H), 6,92 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 106 - 107

По методике, описанной в Примере 105, продукты, указанные в приведенной ниже таблице, получают с использованием амина, полученного в указанном Примере получения, и 3-нитросалициловой кислоты.

Пример	Анилин	Продукт	1. Выход (%) 2. $(\text{M}+1)^+$ 3. Примечание
106	103		1. 91% 2. Не обнаружено 3. На стадии 2 используют никель Ренея
107	104		1. 24% 2. 360,0 3. На стадии 1 используют PyBrop/ DIEA в DCM

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 108

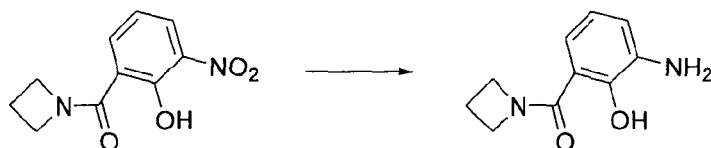


Стадия А

3-Нитросалициловую кислоту (1,0 г, 5,5 ммоль) растворяют в этилацетате (20 мл). Прибавляют 1,3-дициклогексилкарбодиимид (0,568 г, 2,8 ммоль) и смесь

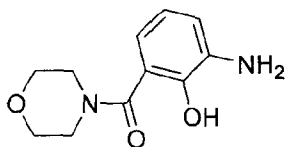
перемешивают в течение примерно 10 мин и охлаждают до 0 °С. За это время образуется осадок. Прибавляют азетидин (0,39 мл, 5,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи и дают нагреться до комнатной температуры. Затем реакционную смесь охлаждают до 0 °С и фильтруют. Собранный твердый материал промывают с помощью охлажденного этилацетата. Фильтрат концентрируют и очищают с помощью хроматографии на колонке (80 % EtOAc/Hex) и получают продукт (476 мг, 39,0 %). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ2,40 (m, 2H), 4,38 (m, 4H), 6,97 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 8,12 (d, 1H), 12,88 (m, 1H) ppm.

Стадия В



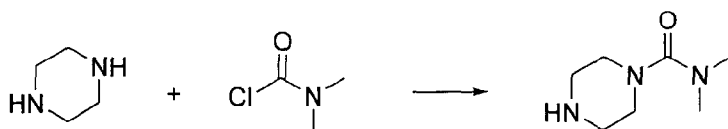
Нитросоединение (0,48 г, 2,1 ммоль), полученное в Примере получения 32, стадия А, растворяют в метаноле (25 мл) и перемешивают с 10 % Pd/C в атмосфере газообразного водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит, фильтрат концентрируют в вакууме и получают продукт (344 мг, 90 %). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ2,52 (m, 2H), 4,57 (bs, 4H), 6,75 (m, 1H), 6,90 (m, 2H), 12,71 (bs, 1H) ppm.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 109



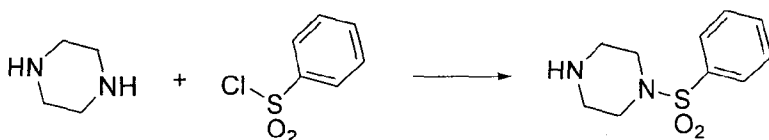
Практически таким же образом, как описано в Примере получения 108 выше, получают морфолиноамин.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 110

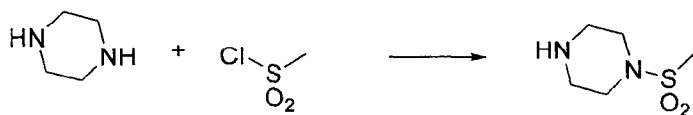


Пиперазин (4,9 г, 0,057 моль) растворяют в дихлорметане (100 мл). К раствору при комнатной температуре по каплям прибавляют N,N'-
 5 диметилкарбамоилхлорид (1,0 мл, 0,011 моль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем прибавляют 1 N гидроксид калия (200 мл). Слои разделяют и водный слой трижды экстрагируют дихлорметаном. Органические фракции смешивают и сушат над сульфатом натрия.
 10 Фильтрование и концентрирование без дополнительной очистки дает продукт в виде масла (1,16 г, 13 %).
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) 1,95 (s, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,86 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).
 15 MS: рассчитано: 157,12, найдено: 158,1.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 111



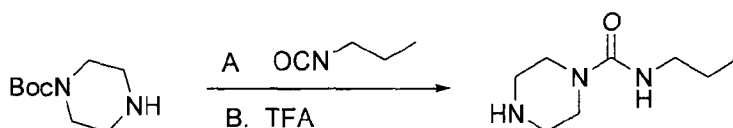
Пиперазин (4,9 г, 0,057 моль) растворяют в 1 н HCl (100 мл). К раствору при
 30 комнатной температуре по каплям прибавляют раствор фенилсульфонилхлорида (1,45 мл, 0,011 моль) в ацетонитриле (25 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем реакционную смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Затем раствор подщелачивают с помощью
 35 1 н гидроксида калия и трижды экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановые фракции смешивают и сушат над сульфатом магния. Фильтрование и концентрирование без дополнительной очистки дает продукт в виде твердого
 40 вещества (1,22 г, 9,4 %).
¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) 2,94 (m, 8H), 7,56 (m, 3H), 7,76 (m, 2H).
 MS: рассчитано: 226,08, найдено: 227,1.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 112

Пиперазин (4,9 г, 0,057 моль) растворяют в дихлорметане (100 мл). К раствору при комнатной температуре по каплям прибавляют метансульфонилхлорид (0,85 мл, 0,011 моль). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем прибавляют 1 н раствор гидроксида калия (200 мл). Слои разделяют и водный слой трижды экстрагируют дихлорметаном. Органические фракции смешивают и сушат над сульфатом натрия. Фильтрование и концентрирование дает продукт, без дополнительной очистки, в виде твердого вещества (1,07 г, 11 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) 1,75 (s, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,97 (m, 4H), 3,20 (m, 4H).

МС: рассчитано: 164,06, найдено: 165,1.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 113Стадия А

Вос-пиперазин (3,0 г, 0,0161 моль) растворяют в дихлорметане (100 мл). К раствору при комнатной температуре прибавляют пропилизотиоцианат (1,51 мл, 0,0161 моль). Реакционную смесь перемешивают в течение в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляют с помощью 1 н гидроксида калия (200 мл) и шесть раз экстрагируют дихлорметаном. Органические фракции смешивают и сушат над сульфатом магния. Фильтрование и концентрирование дает продукт в виде твердого вещества.

Стадия В

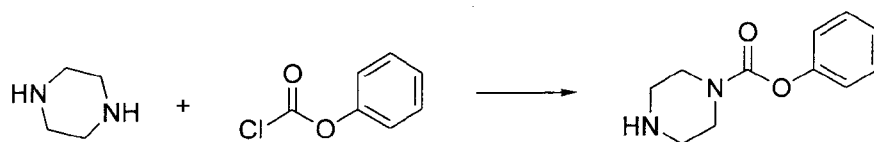
Продукт, полученный на стадии А выше, растворяют в 30 % растворе трифторуксусная кислота/дихлорметан и перемешивают в течение ночи. Затем к реакционной смеси прибавляют 1 н раствор гидроксида калия (200 мл). Водный

слой всего шесть раз экстрагируют дихлорметаном. Органические фракции смешивают и сушат над сульфатом натрия. Фильтрование и концентрирование дает продукт (1,37 г, 50 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) 0,92 (t, 3H), 1,52 (m, 2H), 2,89 (m, 4H), 3,01 (s, 1H), 3,18 (m, 2H), 3,37 (m, 4H), 4,61 (bs, 1H).

МС: рассчитано: 171,14, найдено: 172,0.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 114



Пиперазин (4,9 г, 0,0569 моль) растворяют в 1 н HCl (70 мл). К раствору при комнатной температуре по каплям прибавляют раствор фенилхлорформиата (1,43 мл, 0,0114 моль) в ацетонитриле (25 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем реакционную смесь дважды экстрагируют этилацетатом. Затем раствор подщелачивают с помощью 1 н гидроксида калия и трижды экстрагируют дихлорметаном. Дихлорметановые фракции смешивают и сушат над сульфатом магния. Фильтрование и концентрирование без дополнительной очистки дает продукт в виде твердого вещества (2,12 г, 18 %).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) 1,78 (s, 1H), 2,91 (m, 4H), 3,59 (m, 4H), 7,11 (2H), 7,19 (m, 1H), 7,36 (m, 2H).

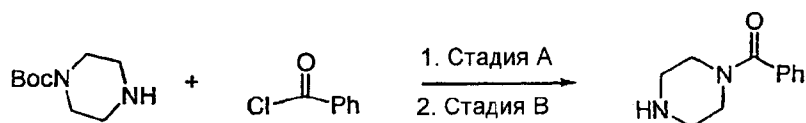
МС: рассчитано: 206,24, найдено: 207,1.

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 115 - 117

По методике, описанной в Примере 112, продукты, указанные в приведенной ниже таблице, получают с использованием указанного коммерчески доступного хлорформиата и пиперазина.

Пример	Хлорформиат	Продукт	1. Выход (%) 2. (M+1) ⁺
115			1. 54% 2. 144,9
116			1. 17% 2. 173,0
117			1. 69% 2. 173,0

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 118



Стадия А

Вос-пиперазин (3,01 г, 0,0161 моль) растворяют в дихлорметане (100 мл) вместе с диизопропилэтиламином (5,61 мл, 0,0322 моль). К раствору при комнатной температуре по каплям прибавляют бензоилхлорид (1,87 мл, 0,0161 моль).

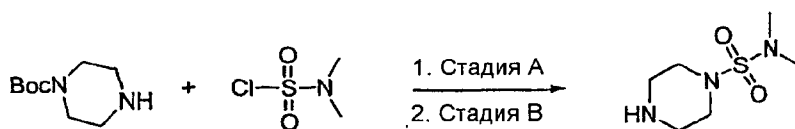
Реакционную смесь перемешивают в течение нескольких часов. Затем реакционную смесь концентрируют и продукт очищают с помощью хроматографии на колонке (10 % MeOH/DCM). Продукт, содержащий защитные группы Вос, выделяют в виде твердого вещества (5,21 г).

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц) 1,47 (s, 9H), 3,45 (m, 8H), 7,41 (m, 5H).

МС: рассчитано: 290,16, найдено: 290,8.

Стадия В

Продукт, полученный на стадии А выше, растворяют в 50 % растворе трифторуксусная кислота/дихлорметан и перемешивают в течение ночи. Затем
 5 реакционную смесь разбавляют с помощью 1 н гидроксида калия (200 мл) и органический слой отделяют. Водную фазу затем шесть раз экстрагируют дихлорметаном. Органические фракции смешивают и сушат над сульфатом
 10 магния. Фильтрование и концентрирование дает продукт (2,93 г).
 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) 1,92 (s, 1H), 2,87 (m, 4H), 3,52 (m, 4H), 7,39 (s, 5H).
 МС: рассчитано: 190,11, найдено: 191,1.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 119Стадия А

Вос-пиперазин (3,0 г, 0,0161 моль) растворяют в дихлорметане (100 мл) вместе с
 диизопропилэтиламином (3,1 мл, 0,0177 моль). К раствору при комнатной
 30 температуре по каплям прибавляют N,N'-диметилсульфамоилхлорид (1,73 мл, 0,0161 моль). Реакционную смесь перемешивают в нескольких часов. Затем реакционную смесь разбавляют водой (100 мл). Слои разделяют и водный слой
 35 шесть раз экстрагируют дихлорметаном. Органические фракции смешивают и сушат над сульфатом магния. Фильтрование и концентрирование без дополнительной очистки дает продукт в виде твердого вещества (4,53 г).
 ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) 1,47 (s, 9H), 2,84 (s, 6H), 3,21 (m, 4H), 3,48 (m, 4H).
 40 МС: рассчитано: 293,14, найдено: 194,1 (M-Boc) $^+$.

Стадия В

45 Продукт, полученный на стадии А выше, растворяют в 30 % растворе трифторуксусная кислота/дихлорметан и перемешивают в течение ночи. Затем реакционную смесь разбавляют водой и с помощью 1 н гидроксида калия

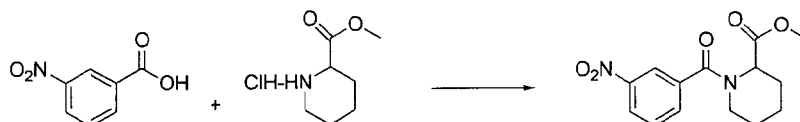
водный слой делают слабощелочным. Водный слой всего семь раз экстрагируют дихлорметаном. Органические фракции смешивают и сушат над сульфатом натрия. Фильтрация и концентрирование дает продукт (2,96 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц) 2,03 (s, 1H), 2,83 (s, 6H), 2,92 (m, 4H), 3,23 (m, 4H).

МС: рассчитано: 193,09, найдено: 194,1.

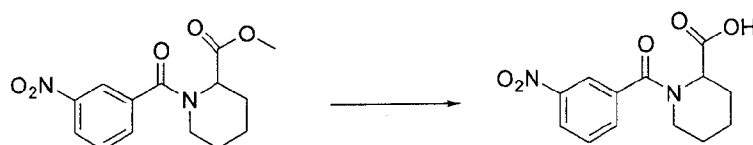
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 120

Стадия А



Практически таким же образом, как описано в Примере получения 105, стадия 1, с использованием 3-нитробензойной кислоты вместо 3-нитросалициловой кислоты получают метиловый сложный эфир.

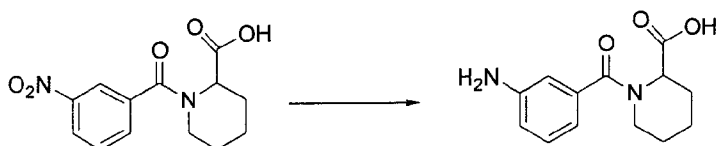
Стадия В



Метиловый сложный эфир (1,79 г, 6,1 ммоль), полученный на стадии А выше, растворяют в смеси диоксан/вода (20 мл/15 мл) при комнатной температуре. К раствору прибавляют гидроксид лития (0,258 г, 6,2 ммоль). Через несколько часов дополнительно прибавляют гидроксид лития (0,128 г, 3,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение еще 1 ч. Затем реакционную смесь концентрируют, а затем растворяют в воде. Раствор дважды экстрагируют эфиром. Водную фазу затем подкисляют и трижды экстрагируют этилацетатом. Затем органические фракции сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют. Продукт выделяют с помощью хроматографии на колонке (95 % EtOAc/Hex, 0,05 % HOAc) и получают продукт (1,66 г, 98 %).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,49 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 1,82 (m, 2H), 2,44 (m, 1H) 3,32 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 5,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,32 (m, 2H), 10,04 (bs, 1H) ppm.

Стадия С



Нитросоединение растворяют в избытке метанола (20 мл) и колбу заполняют аргоном. Прибавляют 5 % палладий на угле (каталитическое количество) и к колбе присоединяют баллон с водородом. Систему присоединяют к вакуумной линии и атмосферу заменяют водородом. Эту стадию повторяют всего трижды. Затем реакционную смесь перемешивают в атмосфере водорода в течение ночи. Затем баллон отсоединяют и раствор фильтруют через целит, а затем несколько раз промывают метанолом. Фильтрат концентрируют и сушат с помощью вакуумной линии и получают искомый анилин (1,33 г, 90 %).

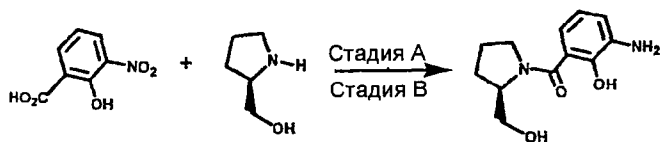
^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) 1,40 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,68 (m, 2H), 2,33 (m, 1H) 3,18 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 5,39 (m, 1H), 6,12 (bs, 2H), 6,75 (m, 2H), 7,12 (m, 1H) ppm.

Масс-спектры, рассчитано: 248, найдено: 249,1 ($\text{M}+1$)⁺

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 121 - 123

По методике, описанной в Примере получения 120, но с использованием указанных продажных амина и бензойной кислоты получают промежуточные продукты, указанные в приведенной ниже таблице.

При мер	Карбоновая кислота	Амин	Продукт	1. Выход (%) 2. (M+1) ⁺ 3. Примеча ние
121				1. 21% 2. 251,0
122				1. 21% 2. 265,0 3. Пропуще на стадия В
123				1. 15% 2. 264,0 3. Пропуще на стадия В

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 124

Стадия А

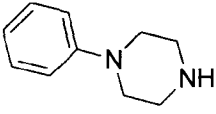
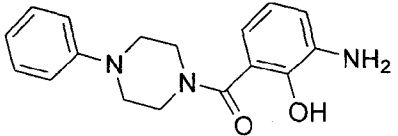
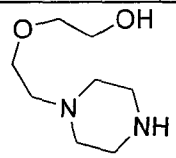
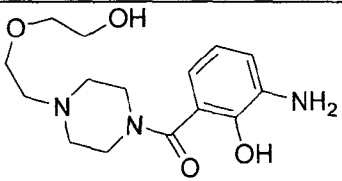
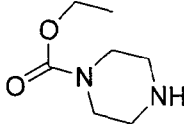
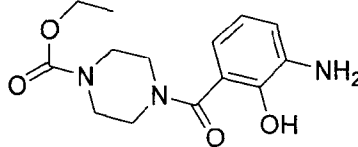
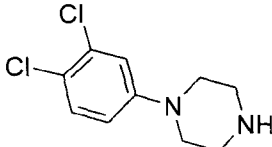
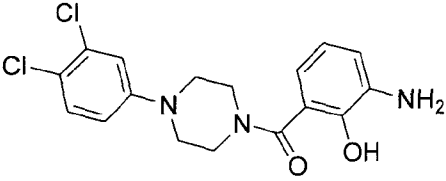
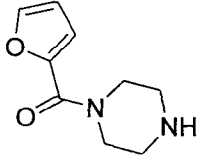
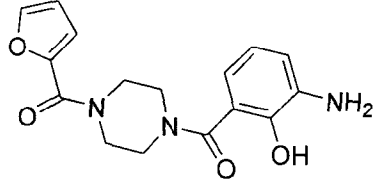
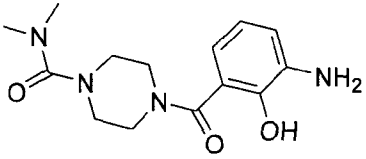
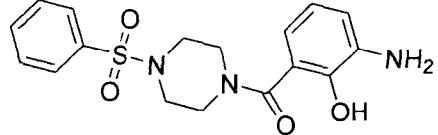
3-Нитросалициловую кислоту (500 мг, 2,7 ммоль), 1,3-дициклогексилкарбодиимид (DCC) (563 мг) и этилацетат (10 мл) смешивают и перемешивают в течение 10 мин. Прибавляют (*R*)-(-)-2-пирролидинметанол (0,27 мл) и полученную суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество отфильтровывают и фильтрат или концентрируют и непосредственно очищают, или промывают с помощью 1 N NaOH. Водную фазу подкисляют и экстрагируют с помощью EtOAc. Полученную органическую фазу сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Очистка остатка с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (силикагель, 5 % MeOH/CH₂Cl₂, насыщенный с помощью AcOH) дает искомое соединение (338 мг, 46 %, МН⁺ = 267).

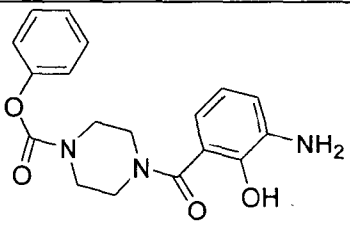
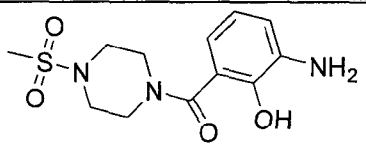
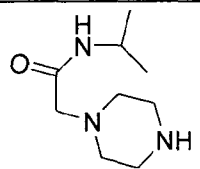
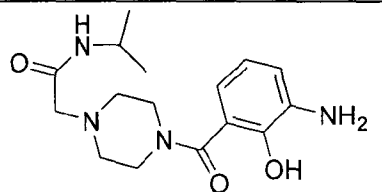
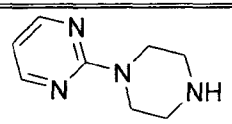
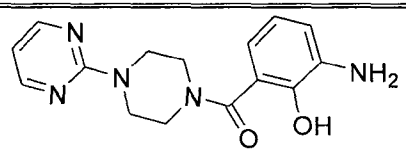
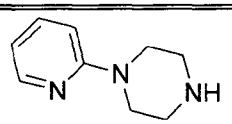
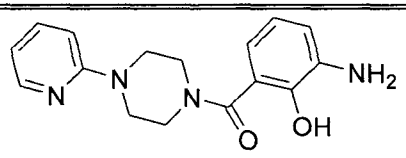
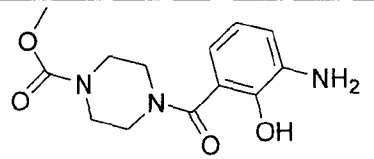
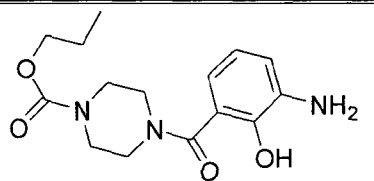
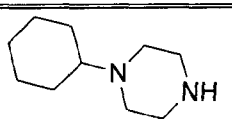
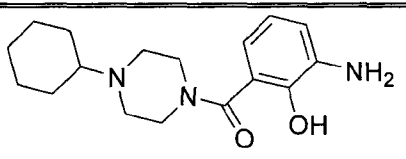
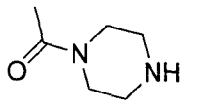
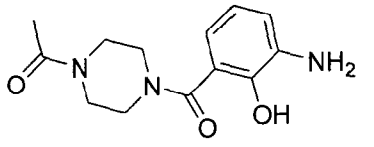
Стадия В

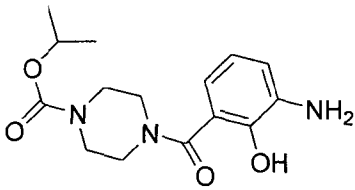
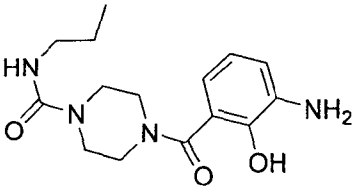
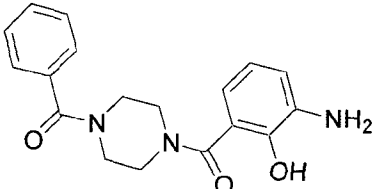
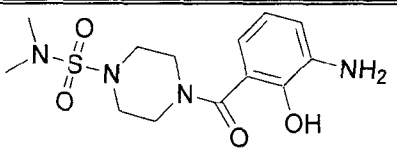
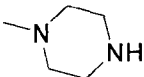
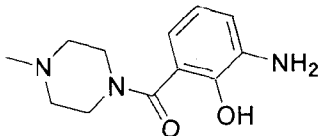
Продукт, полученный на стадии А выше, перемешивают с 10 % Pd/C в атмосфере газообразного водорода в течение ночи. Реакционную смесь фильтруют через целит, фильтрат концентрируют в вакууме и полученный остаток очищают с помощью хроматографии на колонке (силикагель, 4 % MeOH/CH₂Cl₂, насыщенный с помощью NH₄OH) и получают продукт (129 мг, 43 %, МН⁺ = 237).

ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 125 - 145

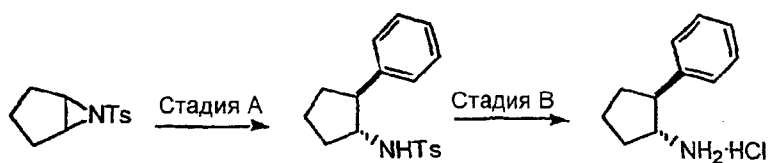
По методике, описанной в Примере получения 124, но с использованием указанного продажного амина или амина, полученного в указанном Примере получения, и 3-нитросалициловой кислоты получают продукты, указанные в приведенной ниже таблице.

При мер	Амин комм. доступный/ из Примера получения	Продукт	1. Выход (%) 2. (M+1) ⁺
125			1. 37% 2. 298,1
126			1. 31% 2. 310,1
127			1. 68% 2. 294,1
128			1. 54% 2. 365,9
129			1. 45% 2. 316,1
130	110		1. 59% 2. 293,1
131	111		1. 32% 2. 362,0

132	114		1. 36% 2. 342,0
133	112		1. 65% 2. 300,0
134			1. 48% 2. 321,1
135			1. 50% 2. 300,1
136			1. 56% 2. 299,2
137	115		1. 79% 2. 280,1
138	116		1. 64% 2. 307,1
139			1. 73% 2. 304,2
140			1. 34% 2. 264,0

141	117		1. 40% 2. 307,1
142	113		1. 91% 2. 307,1
143	118		1. 9,0% 2. 326,0
144	119		1. 42% 2. 329,0
145			1. 6,5% 2. 236,1

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 146



Стадия А

К раствору тозилазиридина [*J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6844-6845] (0,5 г, 2,1 ммоль) и $\text{Cu}(\text{acac})_2$ (55 мг, 0,21 ммоль) в THF (5 мл) по каплям в течение 20 мин при 0 °С прибавляют PhMgBr (3,5 мл, 3,0 М в THF), разбавленный с помощью THF (8 мл). Полученному раствору дают постепенно нагреться до комнатной температуры и его и перемешивают в течение 12 ч. Прибавляют насыщенный водный раствор NH_4Cl (5 мл) и смесь экстрагируют с помощью Et_2O (3 x 15 мл).

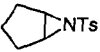
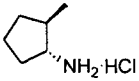
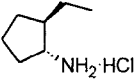
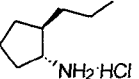
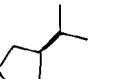
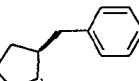
Органические слои смешивают, промывают рассолом (1 x 10 мл), сушат (MgSO_4) и концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищают с помощью препаративной ТСХ, элюируя с помощью гексан/ EtOAc (4 : 1), и получают 0,57 г (выход 86 %) твердого вещества. Очищенный тозиламин непосредственно используют на следующей стадии.

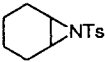
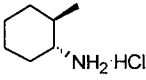
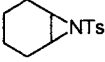
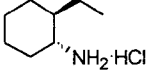
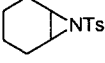
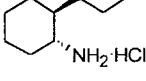
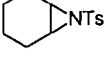
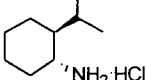
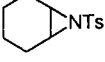
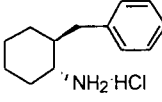
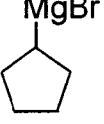
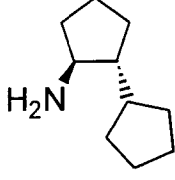
Стадия В

К раствору тозиламина (0,55 г, 1,75 ммоль) в NH_3 (20 мл) при -78°C прибавляют натрий (0,40 г, 17,4 ммоль). Полученный раствор перемешивают при -78°C в течение 2 ч, а затем смесь обрабатывают с помощью твердого NH_4Cl и дают нагреться до комнатной температуры. После выкипания NH_3 смесь подвергают распределению между водой (10 мл) и CH_2Cl_2 (10 мл). Слои разделяют и водный слой экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 (2 x 10 мл). Органические слои смешивают, сушат (NaSO_4) и концентрируют при пониженном давлении до объема, равного ~20 мл. Прибавляют 4 н HCl в диоксане (5 мл) и смесь перемешивают в течение 5 мин. Смесь концентрируют при пониженном давлении и полученный неочищенный остаток перекристаллизовывают из $\text{EtOH}/\text{Et}_2\text{O}$ и получают 0,30 г (выход 87 %) твердого вещества.

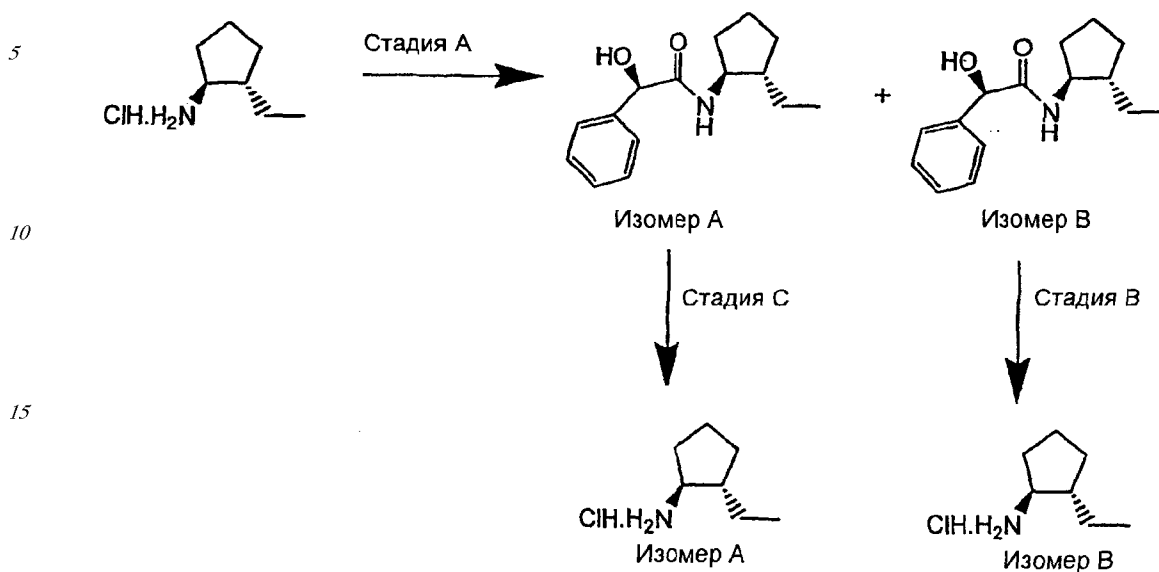
ПРИМЕРЫ ПОЛУЧЕНИЯ 147 - 156.10

По методике, приведенной в Примере получения 146, но с использованием необходимых тозилазиридинов и реагентов Гриньяра, указанных в приведенной ниже таблице, получают следующие рацемические гидрохлориды аминов.

Пример получения	Тозилазиридин	Реагент Гриньяра	Гидрохлорид амина	1. Выход (%)
147		MeMgBr		1. 19%
148		EtMgBr		1. 56%
149		<i>n</i> -PrMgBr		1. 70%
150		<i>i</i> -PrMgCl		1. 41%
151		BnMgCl		1. 61%

152		MeMgBr		1. 61%
153		EtMgBr		1. 66%
154		<i>n</i> -PrMgBr		1. 80%
155		<i>i</i> -PrMgBr		1. 27%
156		BnMgCl		1. 79%
156.1		 MgBr		52%

156.2				49%
156.3				61%
156.4				57%
156.5				64%
156.6				64%
156.7				45%
156.8				23%
156.9				40%
156.10				15%

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.11Стадия А

25 К раствору амина (118 мг), полученного в Примере получения 148, в CH_2Cl_2 (10 мл) прибавляют триэтиламин (120 мкл), R-миндальную кислоту (164 мг), DCC (213 мг) и DMAP (8,8 мг) и перемешивают в течение 40 ч. Смесь разбавляют с помощью CH_2Cl_2 и промывают с помощью насыщенного раствора хлорида аммония, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме.

30 Неочищенное вещество очищают с помощью препаративной тонкослойной хроматографии (Hex/EtOAc, 4 : 1) и получают оба изомера (А, 86 мг, 45 %) (В, 90 мг, 48 %).

35

Стадия В

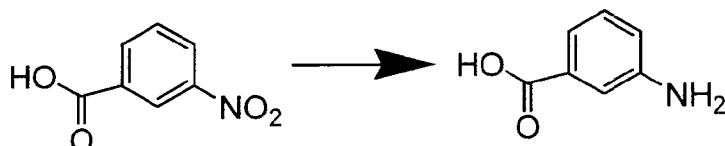
40 К изомеру В (90 мг), полученному выше, в диоксане (5 мл) прибавляют 6 М H_2SO_4 (5 мл). Реакционную смесь нагревают при 80 °С в течение выходных дней. Прибавляют 2 М NaOH для подщелачивания реакционной смеси и экстрагируют эфиром. Эфирный слой промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 ,

45 фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток перемешивают в 4 N HCl в диоксане в течение 30 мин, концентрируют в вакууме и перекристаллизовывают из смеси EtOH/эфир и получают 55 мг продукта (98 %).

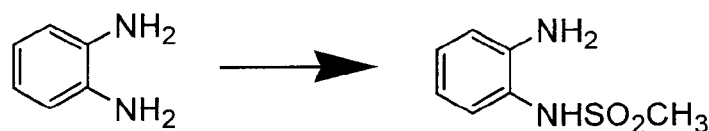
50

Стадия С

Изомер А (86 мг) вводят в реакцию по методике, приведенной на стадии В выше, и получают соль амина.

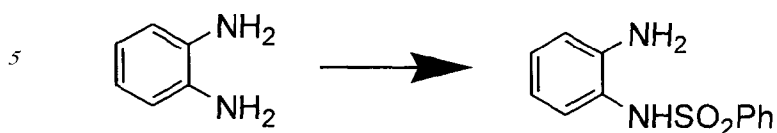
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.12

Полученное выше нитросоединение восстанавливают так, как это делают в Примере получения 2, стадия В.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.13

К раствору 1,2-фенилендиаминa (1,5 г), в CH₂Cl₂ (30 мл) при 0 °С прибавляют ТЕА (2,91 мл), а затем по каплям прибавляют MeSO₂Cl (1,07 мл). Смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи.

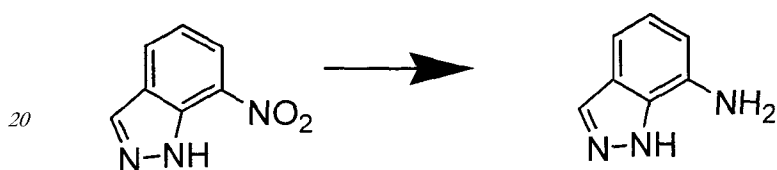
Прибавляют 1 М НСl и слои разделяют. Водный слой доводят до рН = 11 с помощью твердого NaOH, экстрагируют с помощью CH₂Cl₂. Подщелоченный водный слой затем нейтрализуют с помощью 3 N НСl и экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 1,8 г продукта (71 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.14

10 Приведенное выше соединение получают с использованием методики, приведенной в Примере получения 156.13, но с использованием PhSO₂Cl.

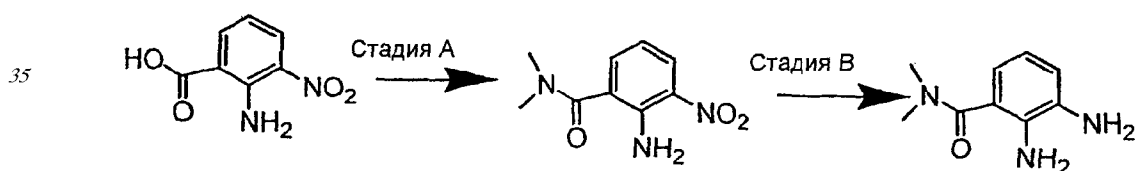
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.15

15



25 Нитросоединение восстанавливают по методике, аналогичной описанной в Примере получения 2, стадия В.

30

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.16

40

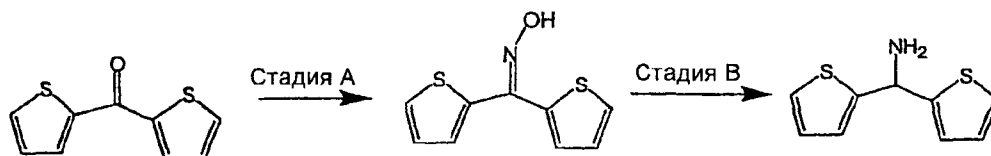
Стадия А

45 Известную кислоту (410 мг) (*J.Med.Chem.* **1996**, 34,4654.) вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 2, стадия А, и получают 380 мг масла (80 %).

50

Стадия В

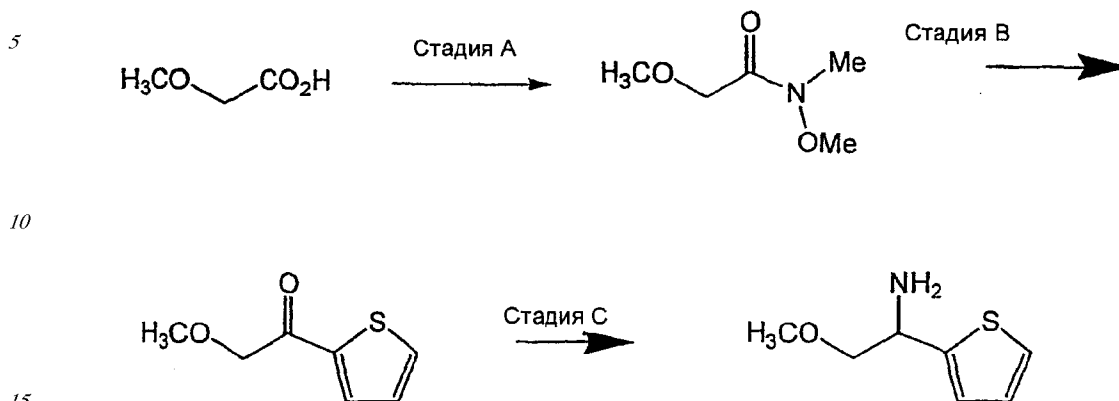
Полученный выше амид (200 мг) выше вводят в реакцию по методике, приведенной в Примере получения 2, стадия В, и получают 170 мг масла (100 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.17Стадия А

К раствору кетона (500 мг) в смеси EtOH/вода (3 : 1, 4 мл) при комнатной температуре прибавляют гидроксилламингидрохлорида (214 мг), а затем NaOH и получают гетерогенную смесь. Реакция не завершается, поэтому прибавляют еще один эквивалент гидроксилламингидрохлорида и кипятят с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до 0 °С, обрабатывают с помощью 3 N HCl, экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 500 мг продукта (92 %).

Стадия В

К раствору оксима (300 мг) в THF (5 мл) при 0 °С порциями прибавляют LiAlH₄ (266 мг). Гетерогенный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 14 ч, а затем кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч. Раствор охлаждают до 0 °С и к реакционной смеси прибавляют воду, 2 М NaOH, воду и эфир. Смесь фильтруют через слой целита. Фильтрат обрабатывают с помощью 3 N HCl. Водный слой охлаждают до 0 °С, подщелачивают с помощью гранулированного NaOH и экстрагируют эфиром. Эфирный слой сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают продукт (143 мг, 69 %).

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.18Стадия А

20 Метоксиуксусную кислоту (14 мл) в CH_2Cl_2 (120 мл) при охлаждении в бане из воды со льдом обрабатывают с помощью DMF (0,9 мл) и оксалилхлорида (21 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, смесь

25 концентрируют в вакууме и повторно растворяют в CH_2Cl_2 (120 мл). Прибавляют N-метил-N-метоксиамин (20 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Фильтрация и концентрирование в вакууме дает

30 искомый амид (21 г, 89 %).

Стадия В

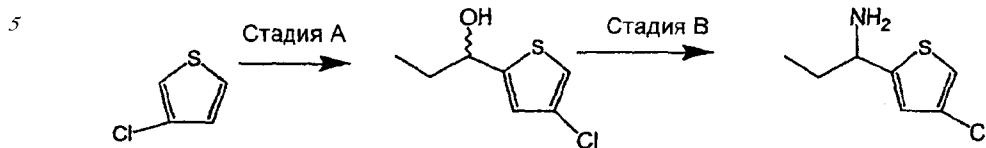
35 К раствору полученного выше амида (260 мг) в THF (5 мл) при -78°C прибавляют раствор 2-тиениллития (1 М в THF, 2,15 мл). Раствор перемешивают в течение 2 ч при -78°C и нагревают до -20°C в течение еще 2 ч. Реакцию останавливают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме

40 и получают 250 мг продукта (82 %).

Стадия С

45 Полученный выше кетон (250 мг) вводят в реакцию по методике, описанной в Примере получения 156.17, стадии А и В, и получают 176 мг амина (79 %).

50

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.19Стадия А

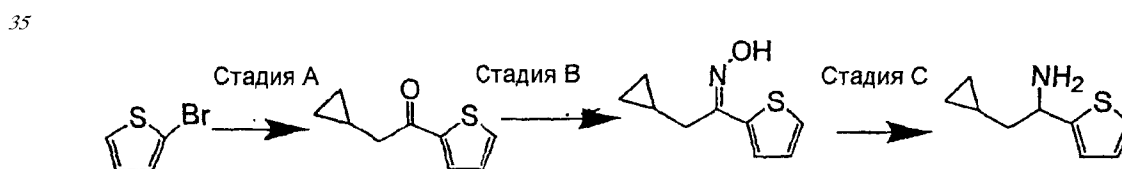
15 К раствору 3-хлортиофена (1,16 мл) в эфире (20 мл) при -10°C прибавляют *n*-BuLi (2,5 М в гексане, 5 мл). После перемешивания при -10°C в течение 20 мин по каплям прибавляют пропионовый альдегид (0,82 мл) в эфире (20 мл) и дают медленно нагреться до комнатной температуры. Реакцию останавливают насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 1,37 г продукта (62 %).

20

Стадия В

25 Спирт, полученный на стадии А выше, вводят в реакцию по методикам, приведенным в Примере получения 75.75, стадии В и С, и получают амин.

30

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.20Стадия А

45 К раствору металлического магния (360 мг) в THF (15 мл) при 0°C по каплям в течение 20 мин прибавляют 2-бромтиофен (1,45 мл) в THF (10 мл). Раствор нагревают до комнатной температуры в течение 3 ч, повторно охлаждают до 0

50

°C, а затем по каплям с помощью шприца прибавляют раствор циклопропилацетонитрила (1 г) в эфире (30 мл), дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Прибавляют 3 М HCl и промывают с помощью CH₂Cl₂. Водный слой подщелачивают с помощью гранулированного NaOH и экстрагируют эфиром, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 625 мг продукта (68 %).

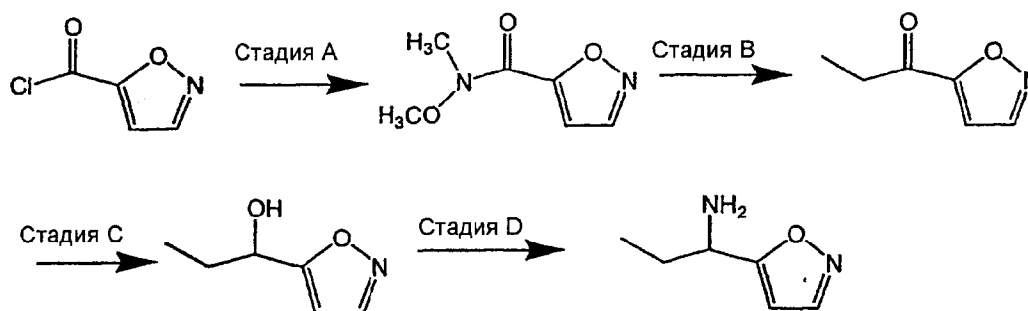
Стадия В

Кетон вводят в реакцию по методике, описанной в Примере получения 156.17, стадия А, и получают оксим.

Стадия С

Полученный выше косим вводят в реакцию по методике, описанной в Примере получения 156.17, стадия В, и получают амин.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.21



Стадия А

К раствору CH₃ONHCH₃·HCl (780 мг) и хлорангидрида кислоты (1 г) в CH₂Cl₂ при 0 °C прибавляют сухой пиридин (1,35 мл) и получают гетерогенную смесь. Раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. К реакционной смеси прибавляют 1 М HCl и органический слой отделяют, промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 1 г продукта (85 %).

Стадия В

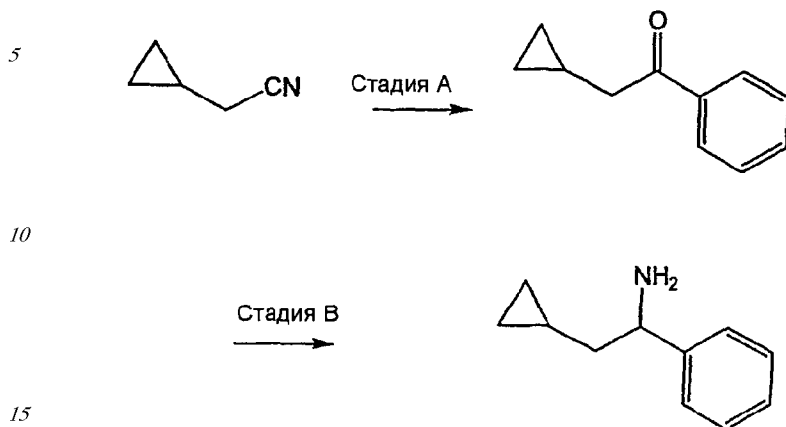
К раствору EtI (614 мкл) в эфире (5 мл) при -78°C по каплям прибавляют t-BuLi (1,7М в пентане, 9 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры в течение 1 ч, охлаждают до -78°C , затем прибавляют амид (1 г), полученный на стадии А, в THF (4 мл) и дают нагреться до 0°C в течение 2 ч. К реакционной смеси прибавляют 1 М HCl и экстрагируют с помощью CH_2Cl_2 , промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 500 мг продукта (63 %).

Стадия С

К раствору кетона (800 мг) в смеси THF/вода (10:1, 20 мл) при 0°C порциями прибавляют борогидрид натрия (363 мг). Раствор перемешивают в течение 2 ч при 0°C . Смесь концентрируют в вакууме, Остаток растворяют в CH_2Cl_2 , промывают с помощью 1 н NaOH и рассола, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 560 мг продукта (69 %).

Стадия D

Полученный выше спирт вводят в реакцию по методикам, приведенным в Примере получения 75.75, стадии В и С, и получают амин (176 мг, 59 %).

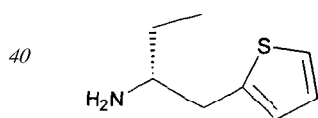
ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.22Стадия А

20 Циклопропилацетонитрил (12 ммоль) в Et₂O (50 мл) при 0 °С обрабатывают с помощью PhMgBr (14 ммоль) и смесь перемешивают в течение 2 ч при 0 °С, затем при комнатной температуре в течение ночи. Прибавляют

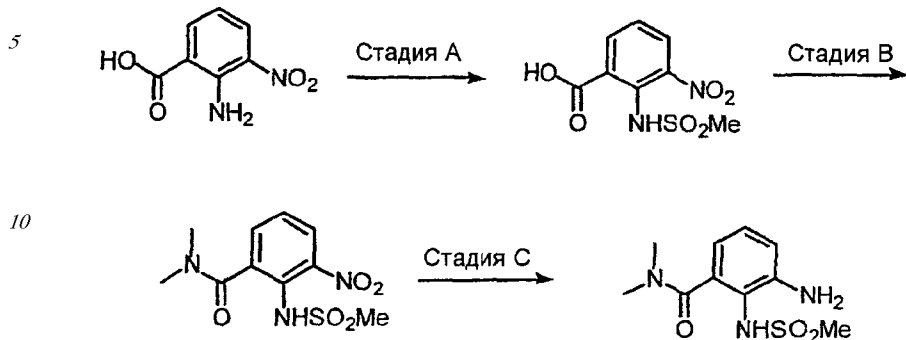
25 хлористоводородную кислоту (3 М) и после перемешивания в течение еще 12 ч, смесь экстрагируют с помощью CH₂Cl₂, промывают рассолом, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают искомый кетон (1,34 г, 70 %).

Стадия В

30 По методикам, описанным в Примере получения 156.20, стадии В и С, получают амин.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 156.23

45 Указанный выше амин получают по методикам, приведенным в публикации патента WO 98/11064.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 157Стадия А

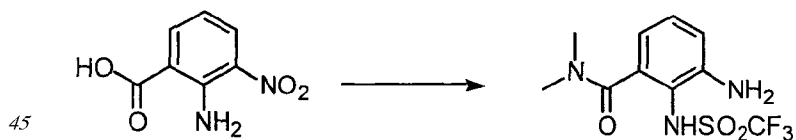
С использованием известной карбоновой кислоты [*J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4654-4666] и при условиях, описанных в Примере получения 112, можно получить продукт.

Стадия В

По методике, аналогичной использованной в Примере получения 2, стадия А, но с использованием диметиламина и соединения, полученного на стадии А выше, можно получить продукт.

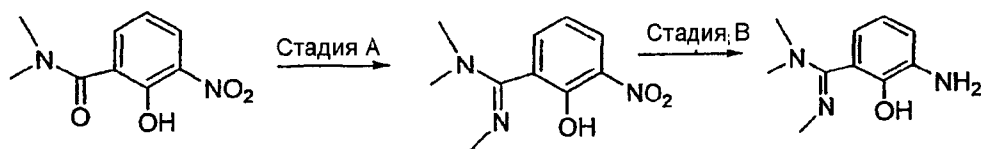
Стадия С

По методике, аналогичной использованной в Примере получения 2, стадия В, но с использованием соединения, полученного на стадии В выше, можно получить продукт.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 158

По методике, аналогичной использованной в Примере получения 157, стадии А-С, но с использованием трифторметилсульфонилхлорида, полученного на стадии А выше, можно получить продукт.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 500.1



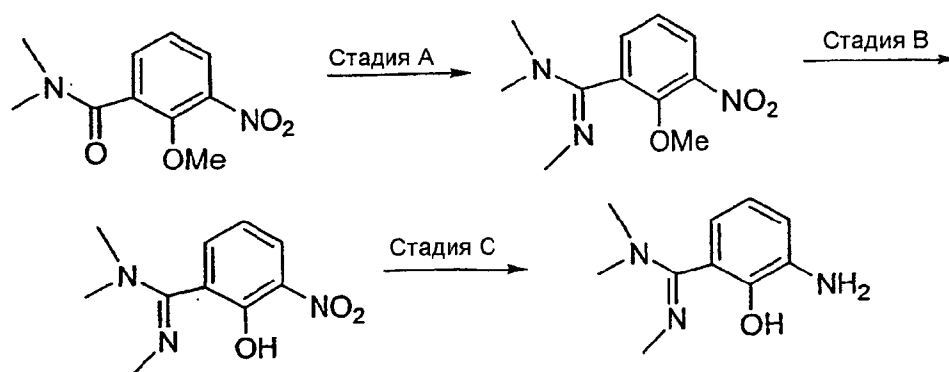
Стадия А

С использованием нитроамида, полученного в Примере получения 13.3, стадия А, амидиновые соединения можно получить по методике, аналогичной приведенной в *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41 (11), 1677-1680.

Стадия В

Путем использования продукта, полученного на стадии А, и методики, приведенной в Примере получения 2, стадия В, можно получить искомый аминокатимин.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 500.2



Стадия А

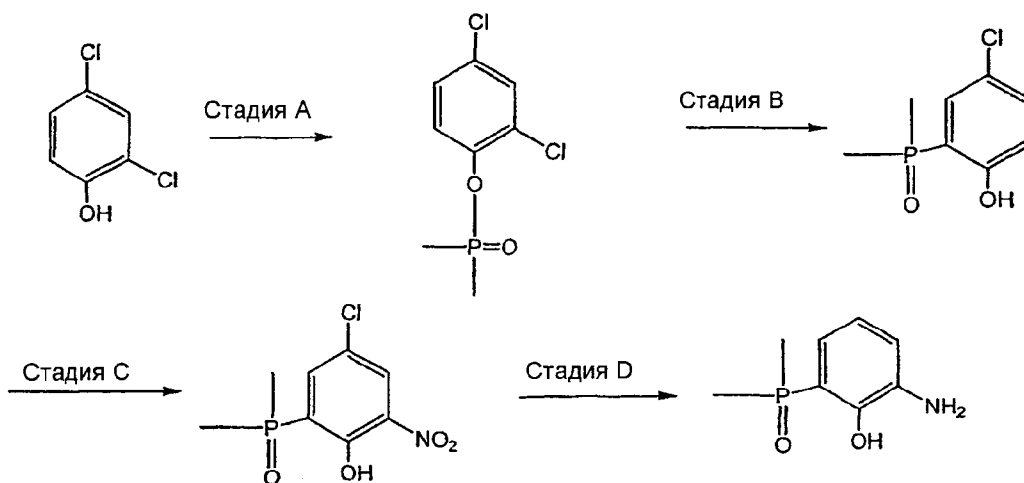
Путем обработки нитроамида, полученного в Примере получения 13.3, стадия В, с помощью POCl_3 , а затем MeNH_2 , по методикам, известным в данной области техники, можно получить искомое соединение.

Стадия В

Путем обработки продукта, полученного на стадии А, по методике, приведенной в Примере получения 13.3, стадия Е, можно получить искомое соединение.

Стадия С

Путем использования продукта, полученного на стадии В, и методики, приведенной в Примере получения 2, стадия В, можно получить искомое соединение.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 500.3Стадия А

С помощью методики, аналогичной описанной в *Zh. Obshch. Khim.*, 27, **1957**, 754, 757., но с использованием 2,4-дихлорфенола и диметилфосфинхлорида можно получить искомое соединение.

Стадия В

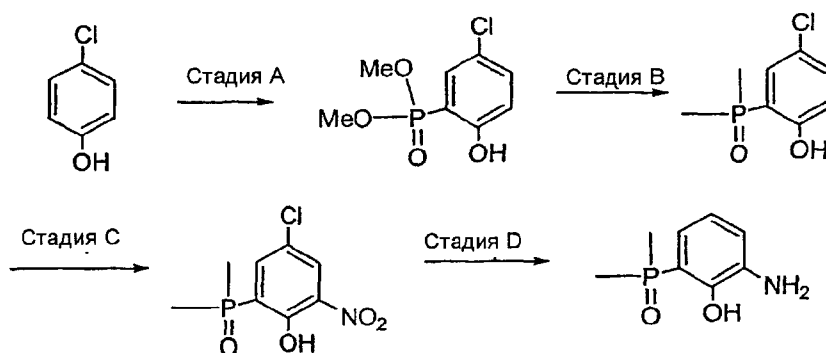
С помощью методики, аналогичной описанной в *J. Organomet. Chem.*; 317, **1986**, 11-22, можно получить искомое соединение.

Стадия С

С помощью методики, аналогичной описанной в *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, **1955**, 6221, можно получить искомое соединение.

Стадия D

С помощью методики, аналогичной описанной в *J. Med. Chem.*, 27, **1984**, 654-659, можно получить искомое соединение.

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 500.4Стадия А

С помощью методики, аналогичной описанной в *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; EN; 61, 12, **1991**, 119-129, но с использованием 4-хлорфенола можно получить искомое соединение.

Стадия В

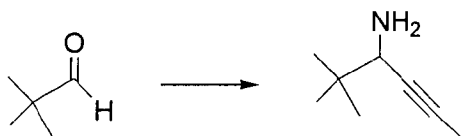
С помощью методики, аналогичной описанной в *Phosphorous, Sulfur Silicon Relat. Elem.*; EN; 61, 12, **1991**, 119-129, но с использованием MeMgBr можно получить искомое соединение.

Стадия С

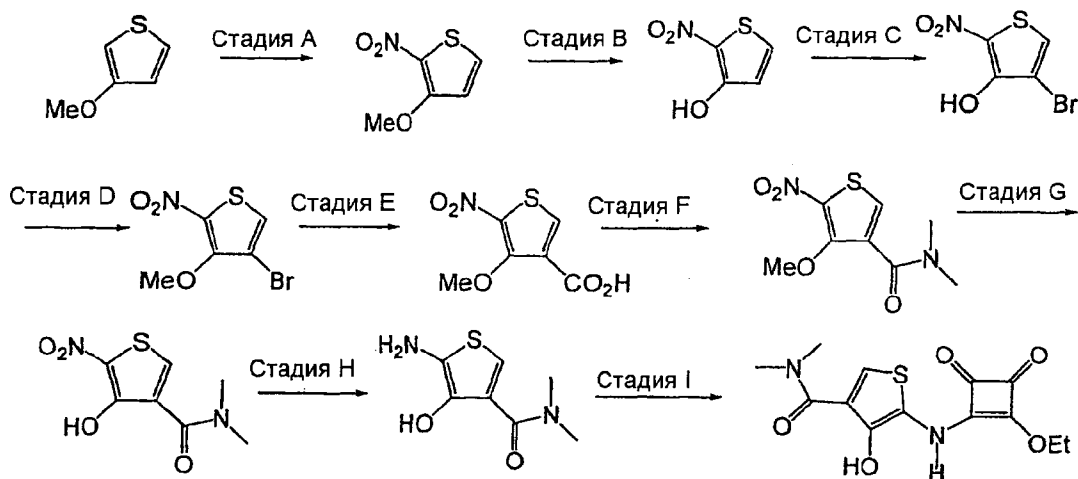
С помощью методики, аналогичной описанной в *J. Amer. Chem. Soc.*, 77, **1955**, 6221, можно получить искомое соединение.

Стадия D

С помощью методики, аналогичной описанной в *J. Med. Chem.*, 27, **1984**, 654-659, можно получить искомое соединение.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 500.5

С помощью методики, аналогичной описанной в *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2824-2828, но с использованием CH_3CCMgBr можно получить искомое соединение.

ПРИМЕР ПОЛУЧЕНИЯ 500.6

Стадия А

По методике, приведенной в Примере получения 13.1, стадия В, с использованием 3-метокситиофена можно получить искомый продукт.

5

Стадия В

Путем использования продукта, полученного на стадии А, и по методике, приведенной в Примере получения 13.19, стадия Е, можно получить искомое соединение.

10

Стадия С

Путем использования продукта, полученного на стадии В, и по методике, приведенной в Примере получения 13.20, стадия А, можно получить искомое соединение.

15

20

Стадия D

Путем использования продукта, полученного на стадии С, и по методике, приведенной в Примере получения 13.3, стадия В, можно получить искомое соединение.

25

Стадия Е

Путем обработки продукта, полученного на стадии D, с помощью n-BuLi при -78°C в THF и нейтрализации полученного аниона с помощью CO_2 в соответствии со стандартной методикой, описанной в литературе, после обработки водным раствором кислоты можно получить искомое соединение.

30

35

Стадия F

Путем использования продукта, полученного на стадии Е, и по методике, приведенной в Примере получения 13.19, стадия С, можно получить искомое соединение.

40

45

Стадия G

50

Путем использования продукта, полученного на стадии F, и по методике, приведенной в Примере получения 13.19, стадия E, можно получить искомое соединение.

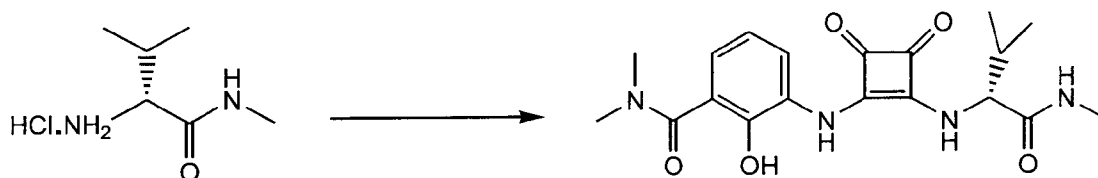
Стадия H

Путем использования продукта, полученного на стадии G, и по методике, приведенной в Примере получения 2, стадия B, можно получить искомое соединение.

Стадия I

Путем использования продукта, полученного на стадии H, и по методике, приведенной в Примере получения 19, можно получить искомое соединение.

ПРИМЕР 200

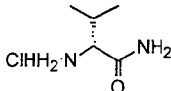
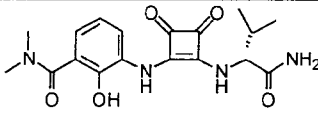
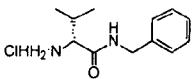
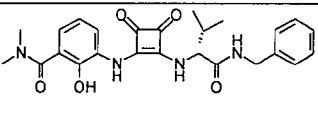
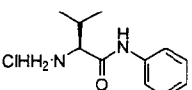
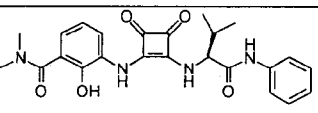
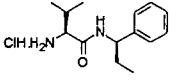
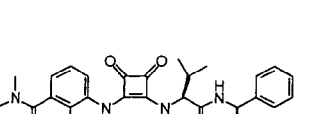
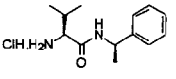
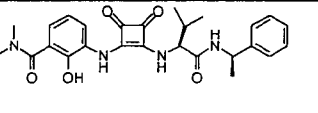


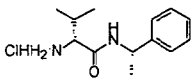
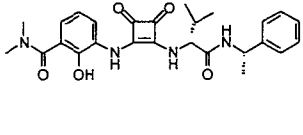
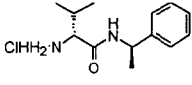
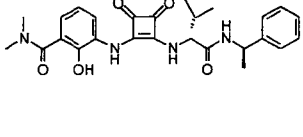
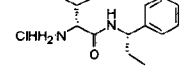
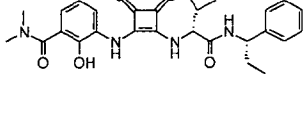
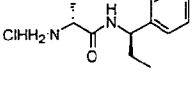
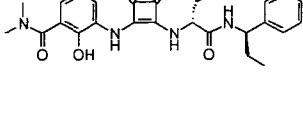
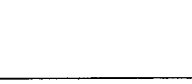
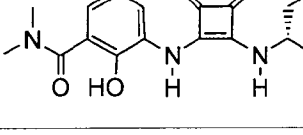
К раствору HCl-соли продукта (83 мг, 0,50 ммоль), полученного в Примере получения 24, в EtOH (3 мл) при комнатной температуре прибавляют Et₃N (55 мкл, 0,50 ммоль) и смесь перемешивают в течение 10 мин. Затем одной порцией прибавляют циклобутендион (100 мг, 0,33 ммоль), полученный в Примере получения 19, EtOH и смесь перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре.

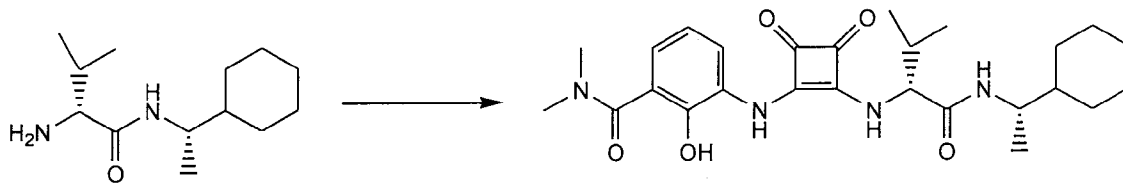
Смесь концентрируют при пониженном давлении и очищают с помощью препаративной ТСХ (4 x 1000 мкМ пластины), элюируя с помощью CH₂Cl₂/MeOH (25 : 1), и получают 116 мг (выход 91 %) искомого продукта в виде твердого вещества [MН⁺ 389,1, температура плавления 241 - 243 °С].

ПРИМЕРЫ 201 - 209

По методике, приведенной в Примере получения 200, но с использованием соответствующих гидрохлоридов аминов, полученных в соответствующих Примерах получения 25 - 33, и циклобутендионного промежуточного продукта, полученного в Примере получения 19, получают циклобутендионы, приведенные в представленной ниже таблице.

Пример	(Пример получения) Амин	Продукт	1. Выход (%) 2. MH^+ 3. т. пл. ($^{\circ}C$)
201	(25) 		1. 89% 2. 375,1 3. 255,5 - 257,3
202	(26) 		1. 92% 2. 465,1 3. 149,0 - 152,3
203	(27) 		1. 68% 2. 451,1 3. 282 - 284
204	(28) 		1. 74% 2. 493,1 3. 141
205	(29) 		1. 48% 2. 479,1 3. 142

206	(30) 		1. 41% 2. 479,1 3. 142
207	(31) 		1. 59% 2. 479,1 3. 141
208	(32) 		1. 34% 2. 493,1 3. 140
209	(33) 		1. 40% 2. 493,1 3. 142
209.1	(33.1) 		1. 59% 2. 143 - 145

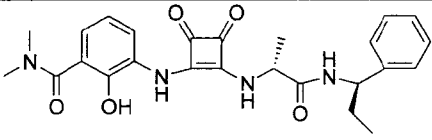
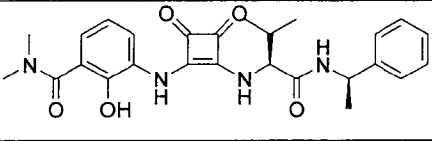
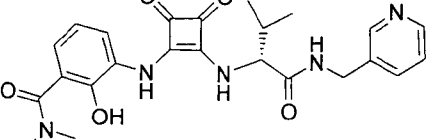
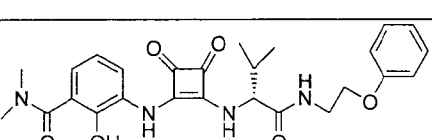
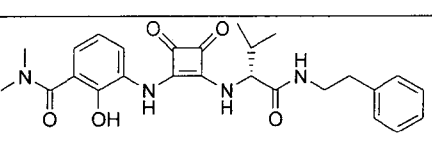
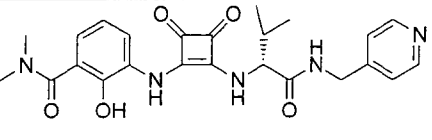
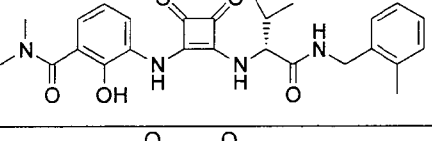
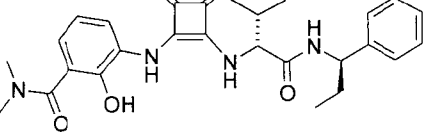
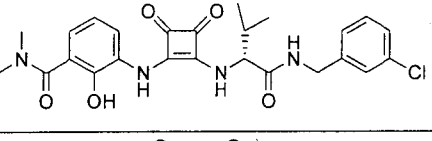
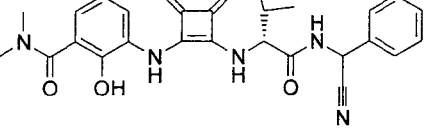
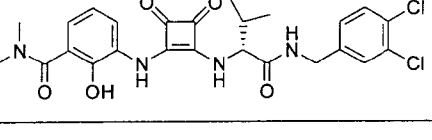
ПРИМЕР 209.2

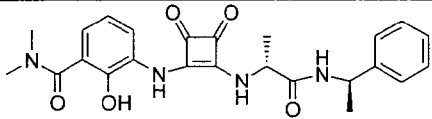
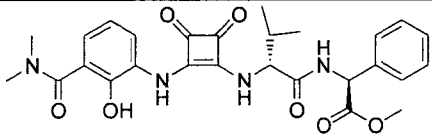
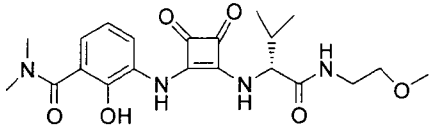
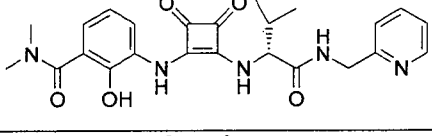
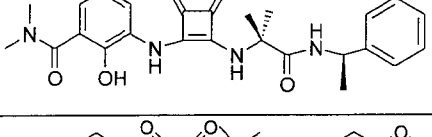
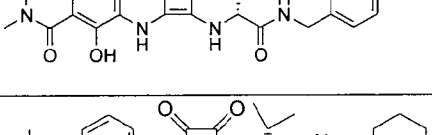
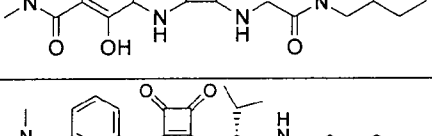
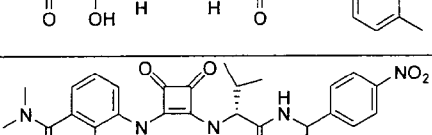
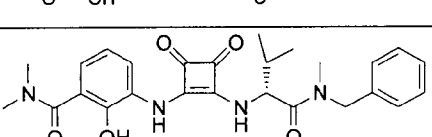
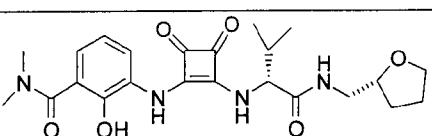
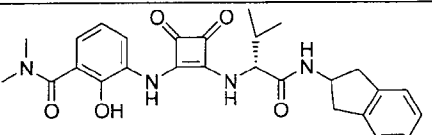
Неочищенный амин, полученный в Примере получения 33.2, и циклобутендионовый компонент, полученный в Примере получения 19.1 (36 мг), растворяют в MeOH/ DIEA (2,5 мл/5/1) и обрабатывают микроволновым излучением (50 Вт, 1 ч). Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью полупрепаративной ВЭЖХ Gilson и получают конечный продукт (68 %, МН⁺ = 485,2).

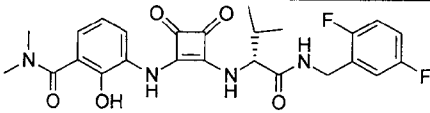
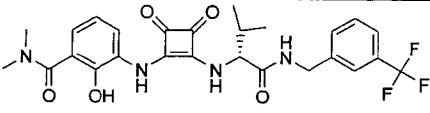
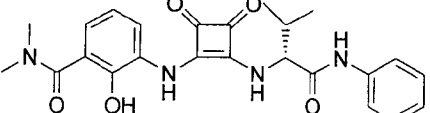
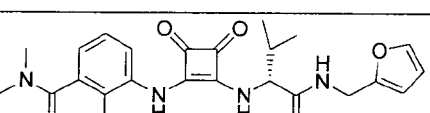
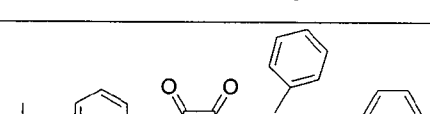
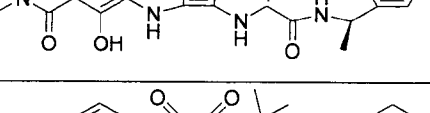
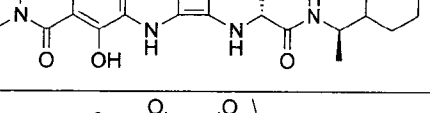
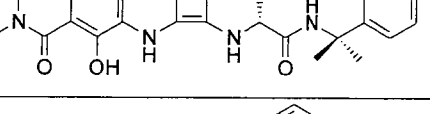
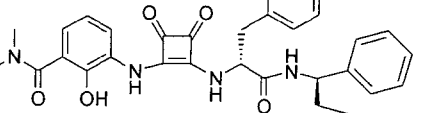
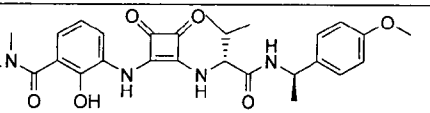
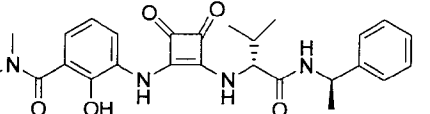
ПРИМЕРЫ 209.3 - 209.50

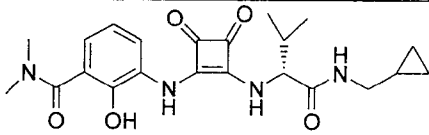
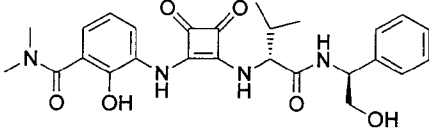
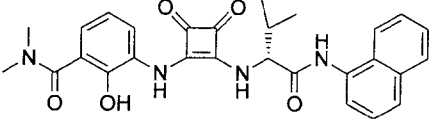
По методике, приведенной в Примере 209.2, но с использованием амина, полученного в Примере получения, указанном в приведенной ниже таблице, получают следующие циклобутендионы.

Пример	(Пример получения) Амин	Продукт	1. Выход (%) 2. МН ⁺
209.3	(33.3)		1. 50% 2. 541,2
209.4	(33.4)		1. 32% 2. 549,1
209.5	(33.5)		1. 65% 2. 493,1
209.6	(33.6)		1. 64% 2. 491,1
209.10	(33.7)		1. 90% 2. 457,2
209.11	(33.8)		1. 35% 2. 505,0
209.12	(33.9)		1. 70% 2. 493,1
209.13	(33.10)		1. 75% 2. 480,2

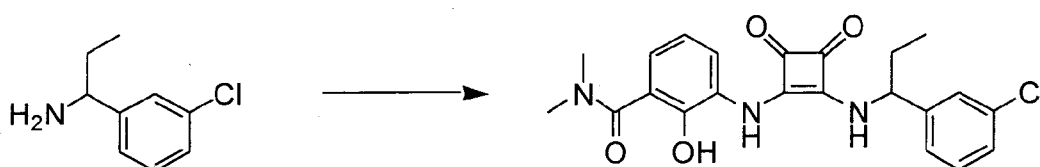
209.14	(33.11)		1. 74% 2. 465,1
209.15	(33.12)		1. 62% 2. 479,1
209.16	(33.13)		1. 31% 2. 466,2
209.17	(33.14)		1. 79% 2. 495,2
209.18	(33.15)		1. 99% 2. 479,2
209.19	(33.16)		1. 47% 2. 466,2
209.20	(33.17)		1. 72% 2. 479,1
209.21	(33.18)		1. 92% 2. 493,1
209.22	(33.19)		1. 47% 2. 499,1
209.23	(33.20)		1. 7% 2. 490,0
209.24	(33.21)		1. 15% 2. 533,1

209.25	(33.22)		1. 88% 2. 451,1
209.26	(33.23)		1. 26% 2. 523,0
209.27	(33.24)		1. 54% 2. 433,1
209.28	(33.25)		1. 59% 2. 466,2
209.29	(33.26)		1. 66% 2. 560,2
209.30	(33.27)		1. 98% 2. 495,1
209.31	(33.28)		1. 99% 2. 471,2
209.32	(33.29)		1. 99% 2. 471,2
209.33	(33.30)		1. 18% 2. 524,2
209.34	(33.31)		1. 78% 2. 479,2
209.35	(33.32)		1. 71% 2. 459,2
209.36	(33.33)		1. 5% 2. 491,0

209.37	(33.34)		1. 27% 2. 501,1
209.38	(33.35)		1. 26% 2. 533,1
209.39	(33.36)		1. 48% 2. 451,1
209.40	(33.37)		1. 99% 2. 455,1
209.41	(33.38)		1. 88% 2. 527,1
209.42	(33.39)		1. 74% 2. 485,2
209.43	(33.40)		1. 20% 2. 492.5
209.44	(33.41)		1. 68% 2. 541,1
209.45	(33.42)		1. 13% 2. 508,9
209.46	(33.43)		1. 86% 2. 479,1
209.47	(33.44)		1. 34% 2. 507,0

209.48	(33.45)		1. 56% 2. 429,1
209.49	(33.46)		1. 18% 2. 495,0
209.50	(33.47)		1. 22% 2. 501,0

ПРИМЕР 210



К раствору амина (0,17 г, 1 ммоль), полученного в Примере получения 34, в EtOH (3 мл) при комнатной температуре одной порцией прибавляют цикlobутендион, полученный в Примере получения 19 (100 мг, 0,33 ммоль).

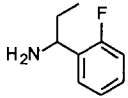
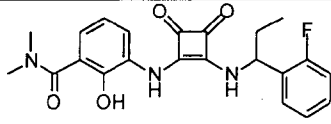
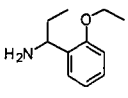
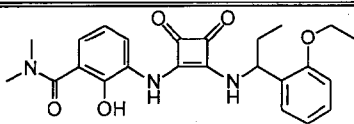
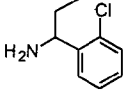
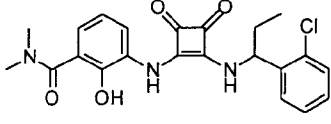
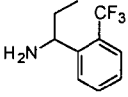
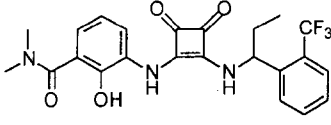
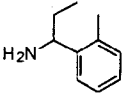
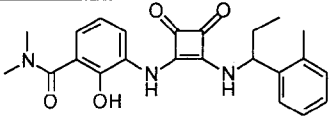
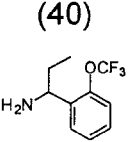
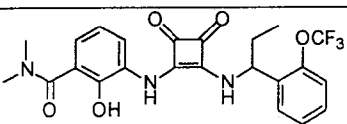
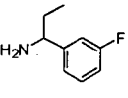
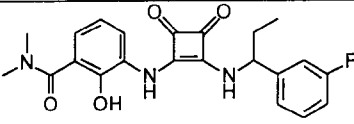
Полученную смесь перемешивают в течение 5 ч (пока анализ с помощью ТСХ не укажет на завершение реакции) и концентрируют при пониженном давлении.

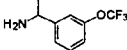
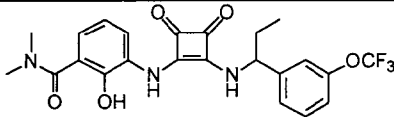
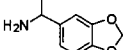
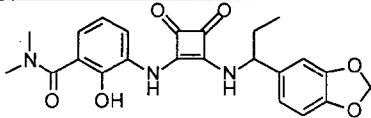
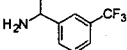
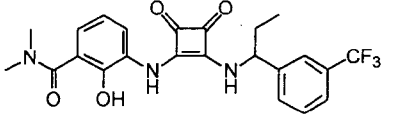
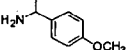
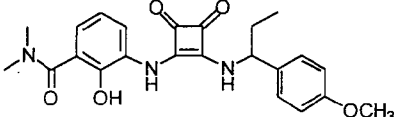
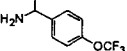
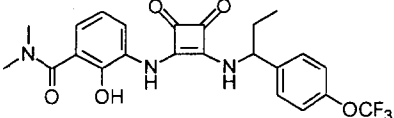
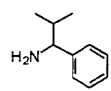
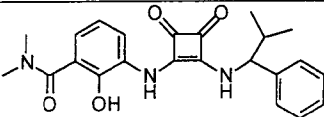
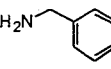
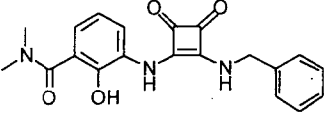
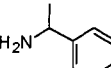
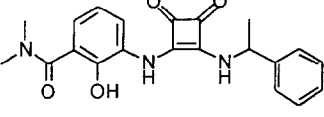
Неочищенный остаток повторно растворяют в CH₂Cl₂ (15 мл) и последовательно промывают с помощью 10 % KH₂PO₄ (2 x 15 мл) и рассола (1 x 15 мл).

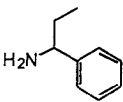
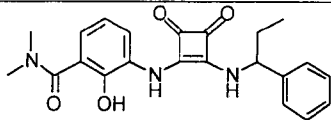
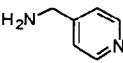
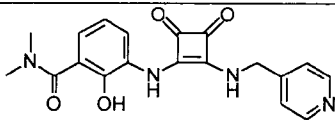
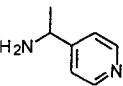
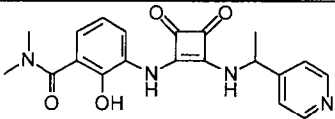
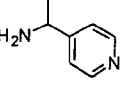
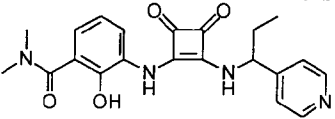
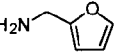
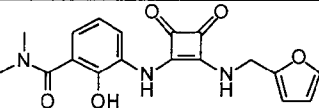
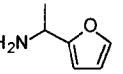
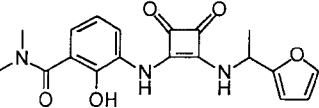
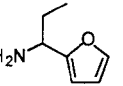
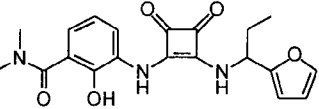
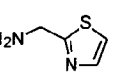
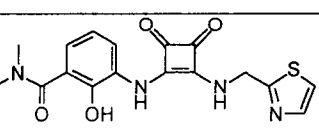
Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении и получают неочищенный продукт присоединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (4 x 1000 мкМ пластины), элюируя с помощью CH₂Cl₂/MeOH (20 : 1), и получают 83 мг (выход 59 %) искомого продукта в виде твердого вещества.

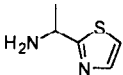
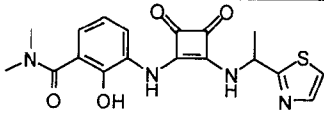
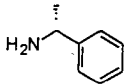
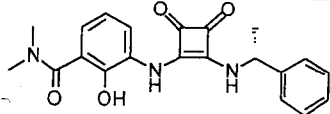
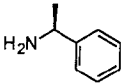
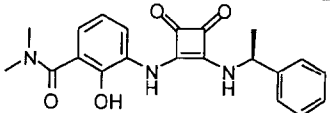
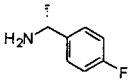
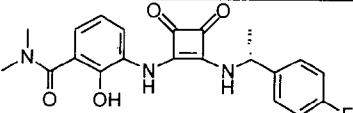
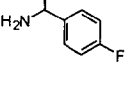
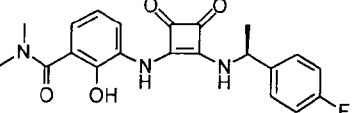
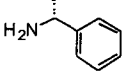
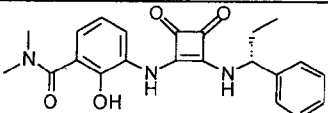
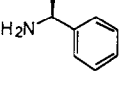
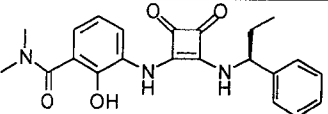
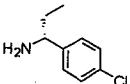
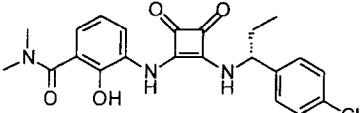
ПРИМЕРЫ 211 - 260

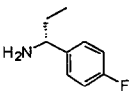
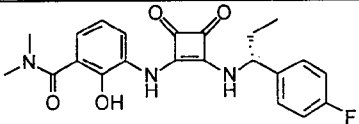
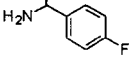
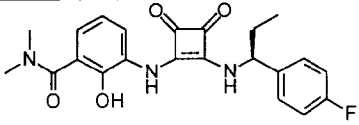
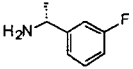
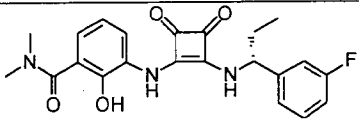
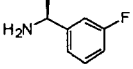
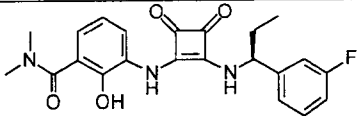
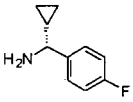
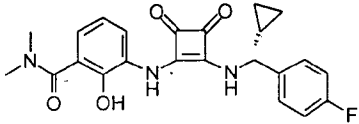
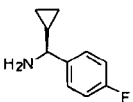
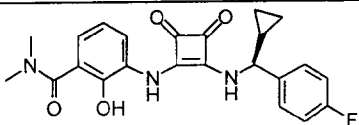
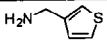
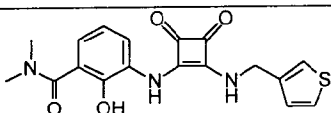
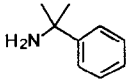
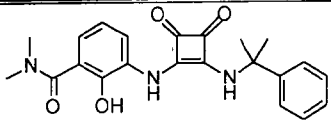
По методике, приведенной в Примере 210, но с использованием указанного продажного амина или синтезированного амина, полученного в Примере получения, указанном в приведенной ниже таблице, получают следующие цикlobутендионы.

Пример	(Пример получения) Амин	Продукт	1. Выход (%) 2. МН ⁺ 3. т. пл. (°C)
211	(35) 		1. 75% 2. 412,1 3. 126
212	(36) 		1. 42% 2. 438,1 3. 106
213	(37) 		1. 73% 2. 428,1 3. 139
214	(38) 		1. 40% 2. 462,1 3. 160
215	(39) 		1. 52% 2. 408,1 3. 126
216	(40) 		1. 32% 2. 478,1 3. 176
217	(41) 		1. 50% 2. 412,1 3. 126

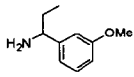
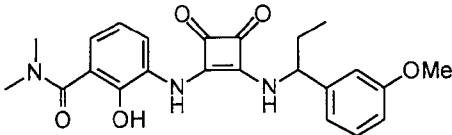
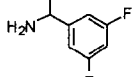
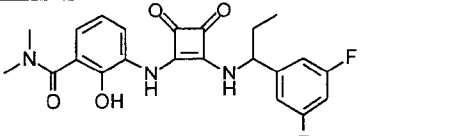
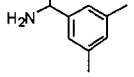
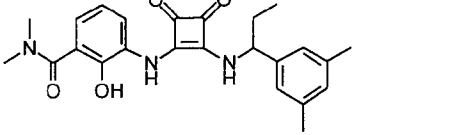
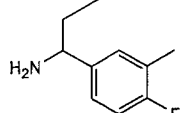
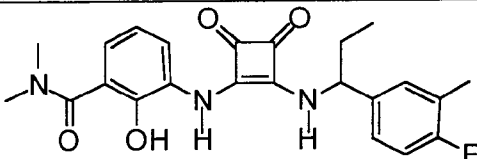
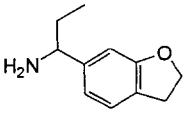
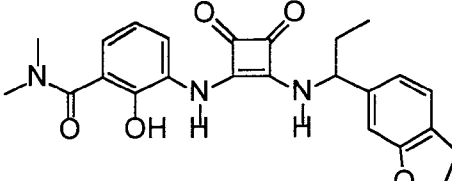
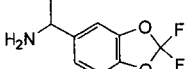
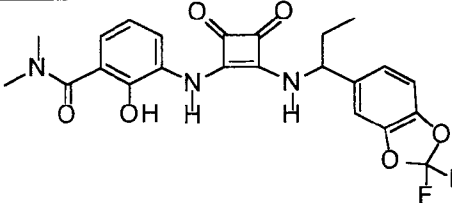
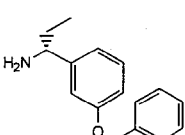
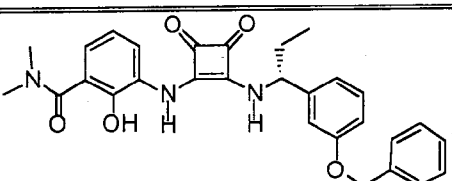
218	(42) 		1. 55% 2. 478,1 3. 110
219	(43) 		1. 67% 2. 438,1 3. 122
220	(44) 		1. 73% 2. 462,1 3. 118
221	(45) 		1. 67% 2. 424,1 3. 100
222	(46) 		1. 61% 2. 478.1 3. 114
223	(47) 		1. 50% 2. 408,1 3. 157 - 159
224			1. 75% 2. 366,1 3. 110 - 112
225			1. 81% 2. 380,1 3. 118 - 120

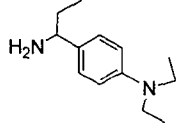
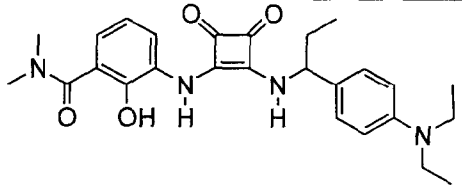
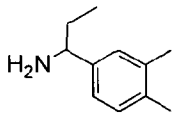
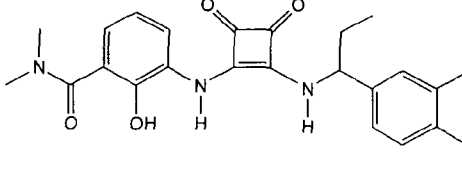
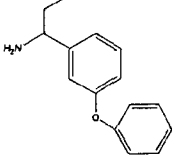
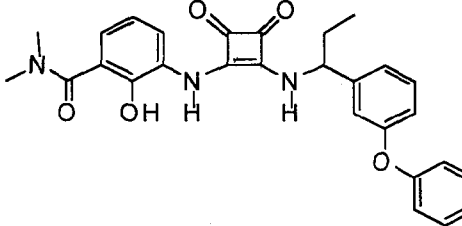
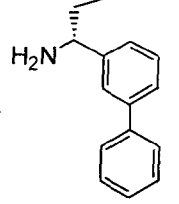
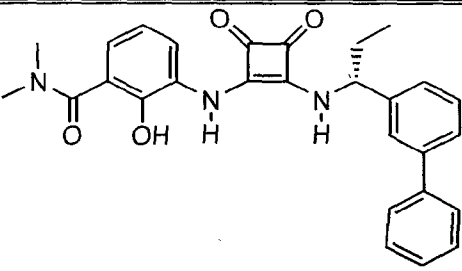
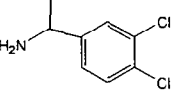
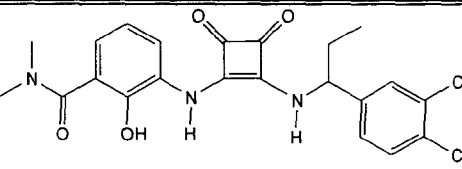
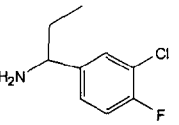
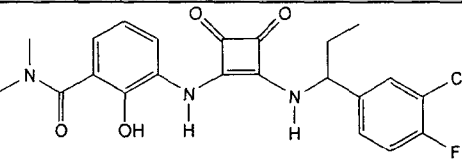
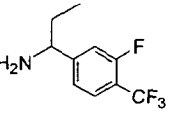
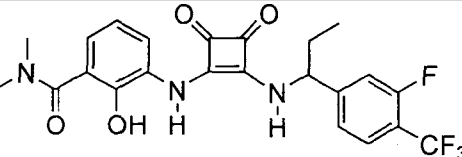
226			1. 69% 2. 394,1 3. 123 - 125
227			1. 80% 2. 367,1 3. 122 - 125
228	(76) 		1. 72% 2. 381,1 3. 133 - 135
229	(77) 		1. 81% 2. 395,1 3. 141 - 143
230			1. 75% 2. 356,1 3. 103 - 104
231	(78) 		1. 24% 2. 370,1 3. 101
232	(79) 		1. 16% 2. 384,1 3. 70
233	(80) 		1. 72% 2. 373,4 3. 104 - 106

234	(81) 		1. 34% 2. 387,1 3. 99
235			1. 48% 2. 380,1 3. 118 - 120
236			1. 72% 2. 380,1 3. 119 - 120
237			1. 72% 2. 398,1 3. 121 - 123
238			1. 44% 2. 398,1 3. 121 - 123
239			1. 60% 2. 394,1 3. 123 - 124
240			1. 52% 2. 394,1 3. 122 - 124
241			1. 34% 2. 428,4 3. 157 - 159

242	(65) 		1. 70% 2. 412,1 3. 109 - 112
243	(66) 		1. 69% 2. 412,1 3. 110 - 112
244	(64) 		1. 89% 2. 412,1 3. 126
245	(69) 		1. 81% 2. 412,1 3. 126
246	(67) 		1. 65% 2. 424,1 3. 121 - 124
247	(68) 		1. 73% 2. 424,1 3. 122 - 124
248			1. 29% 2. 372,1 3. 219 - 221
249			1. 66% 2. 394,1 3. 132 - 135

250			1. 72% 2. 332
251			1. 74% 2. 408,1 3. 121 - 123
252	(82) 		1. 76% 2. 408,1 3. 102 - 104
253			1. 72% 2. 438,1 3. 75 - 77
254	(84) 		1. 80% 2. 392,1 3. 98 - 101
255	(83) 		1. 72% 2. 420,1 3. 200 - 205
256	(85) 		1. 75% 2. 434,1 3. 138-140
257	(86) 		1. 67% 2. 410,1 3. 116 - 118

258	(48) 		1. 76% 2. 424,1 3. 108 - 110
259	(49) 		1. 72% 2. 430,1 3. 125
260	(50) 		1. 78% 2. 422,1 3. 127
260.1	51.5 		1. 74% 2. 426,1 3. 114 DEC
260.2	51.2 		1. 85% 2. 436,1 3. 143 DEC
260.3	51.3 		1. 56% 2. 474,1 3. 121 - 123
260.4	75.22 		1. 71% 2. 500,1 3. 97(DEC)

260.6	51.25			1. 61% 2. 465 3. 102 - 107
260.7	51.18			1. 78% 2. 422,1 3. 114 DEC
260.8	51.4			1. 35% 2. 486,1 3. 103 - 105
260.9	75.24			1. 79% 2. 470 3. 110 - 115
260.10	51.19			1. 62% 2. 462,1 3. 110 DEC
260.11	51.20			1. 61% 2. 446,1 3. 118 DEC
260.12	51.8			1. 58% 2. 480,1 3. 111 DEC

10

15

20

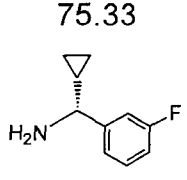
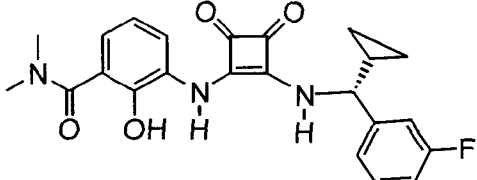
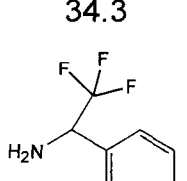
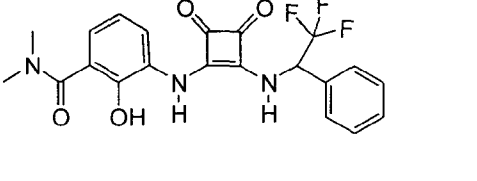
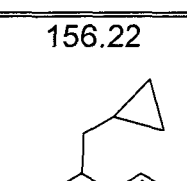
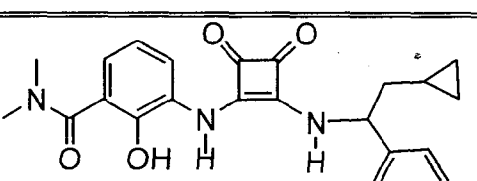
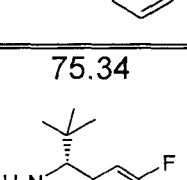
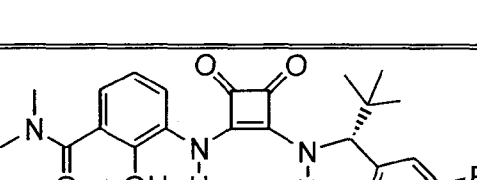
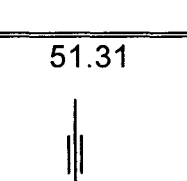
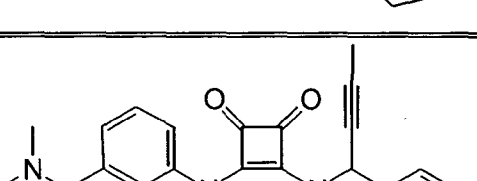
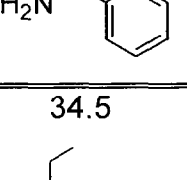
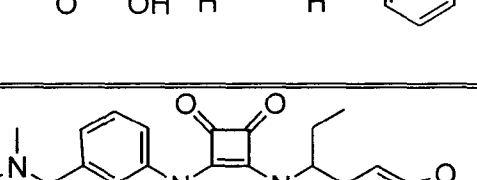
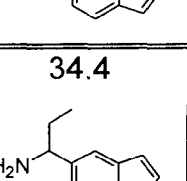
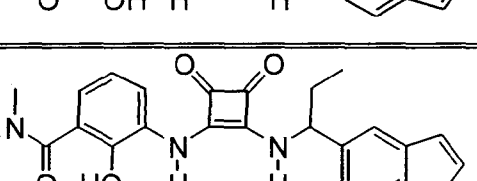
25

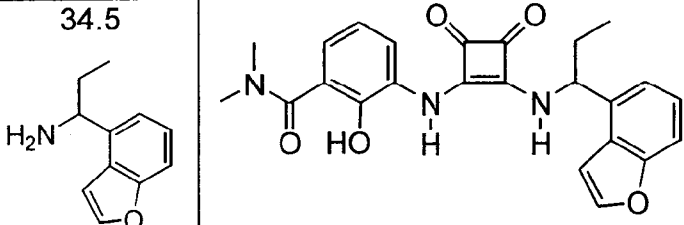
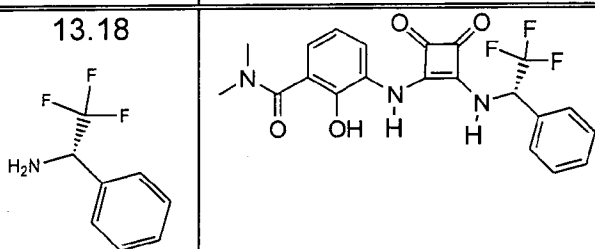
30

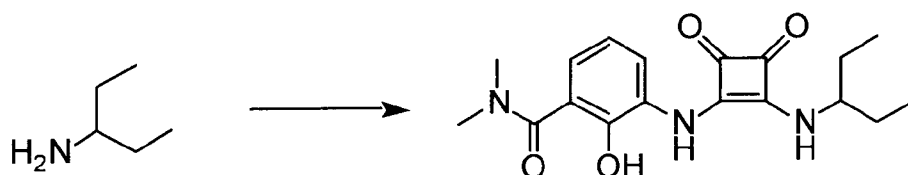
35

40

45

260.20	75.33			1. 72% 2. 424,1 3. 116
260.21	34.3			1. 35% 2. 434,1 3. 124
260.22	156.22			1. 58% 2. 420,1 3. 107 - 109
260.23	75.34			1. 69% 2. 440,1 3. 169
260.24	51.31			1. 15% 2. 404,1 3. 103 - 105
260.25	34.5			1. 92% 2. 434,1 3. 129
260.26	34.4			1. 77% 2. 434,1 3. 133

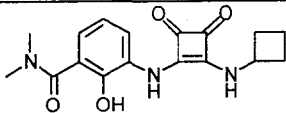
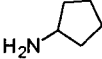
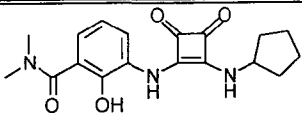
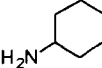
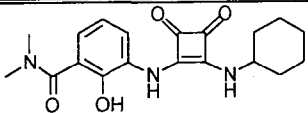
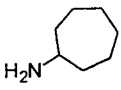
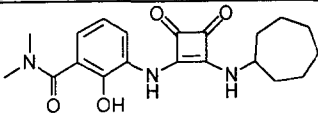
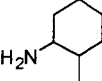
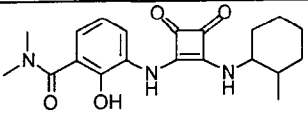
260.27	34.5		1. 73% 2. 434,1 3. 138
260.28	13.18		1. 37% 2. 434,1 3. 133

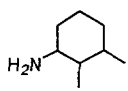
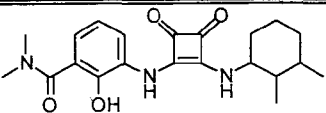
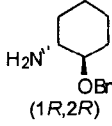
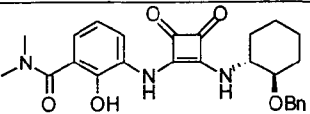
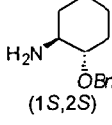
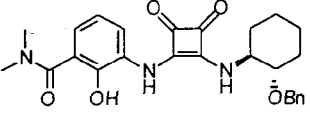
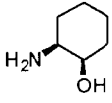
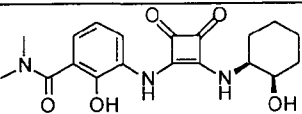
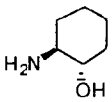
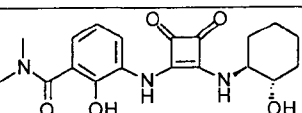
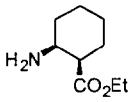
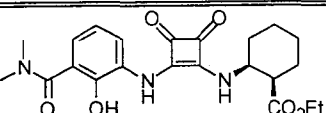
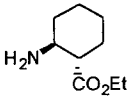
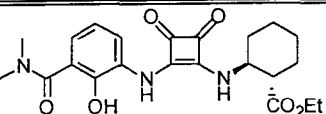
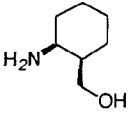
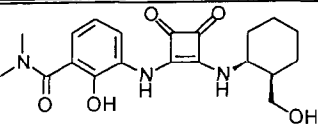
ПРИМЕР 261

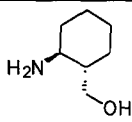
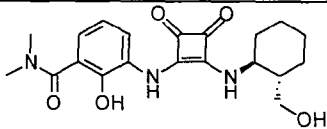
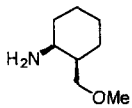
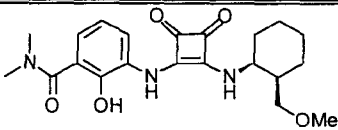
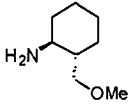
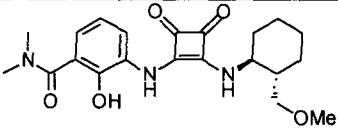
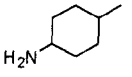
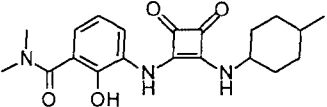
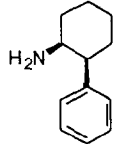
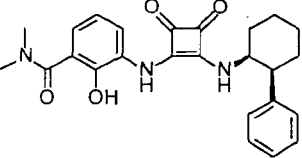
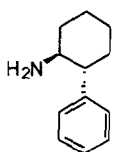
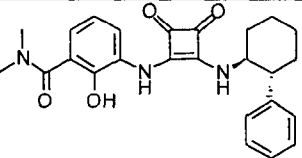
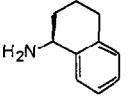
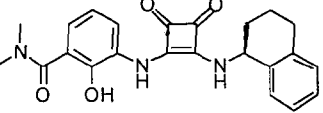
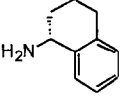
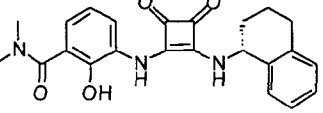
К раствору амина (77 мкл, 0,66 ммоль) в EtOH (3 мл) при комнатной температуре одной порцией прибавляют продукт, полученный в Примере получения 19 (100 мг, 0,33 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 5 ч (пока анализ с помощью ТСХ не укажет на завершение реакции) и затем концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток повторно растворяют в CH₂Cl₂ (15 мл) и последовательно промывают с помощью 10 % KH₂PO₄ (2 x 15 мл) и рассола (1 x 15 мл). Органический слой сушат (Na₂SO₄) и концентрируют при пониженном давлении и получают неочищенный продукт присоединения. Неочищенный продукт очищают с помощью препаративной ТСХ (4 x 1000 мкМ пластины), элюируя с помощью CH₂Cl₂/MeOH (20 : 1), и получают 82 мг (выход 72 %) искомого продукта в виде твердого вещества. (Температура плавления 126,0 - 128,0 °С, МН⁺ = 346)

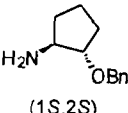
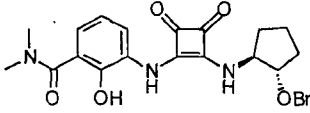
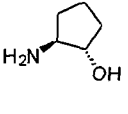
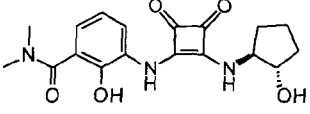
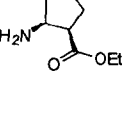
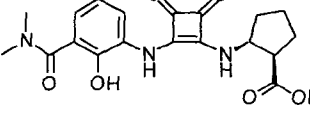
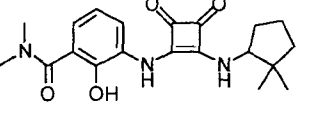
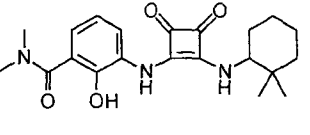
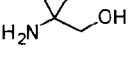
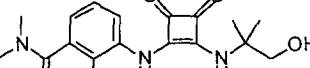
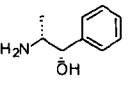
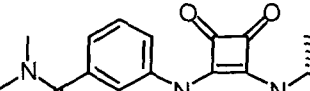
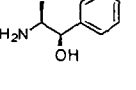
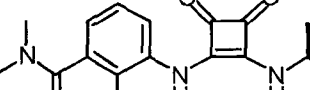
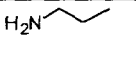
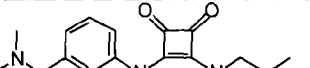
ПРИМЕРЫ 262 - 360.108

По методике, приведенной в Примере 261, но с использованием указанного
 продажного амина или синтезированного амина, полученного в Примере
 получения, указанном в приведенной ниже таблице, получают следующие
 циклобутендионы.

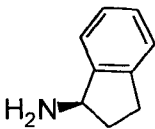
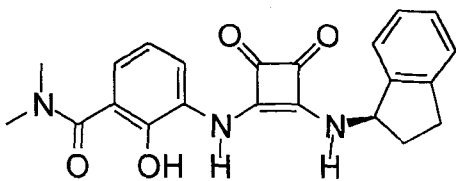
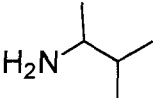
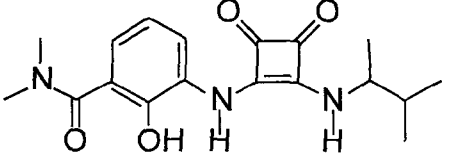
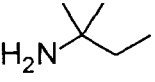
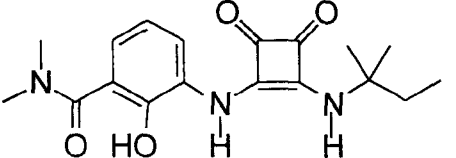
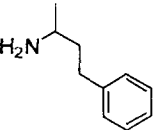
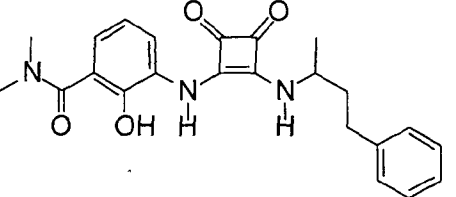
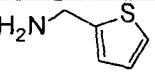
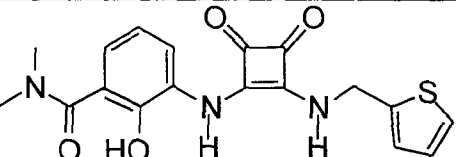
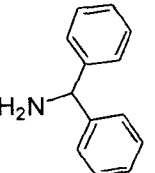
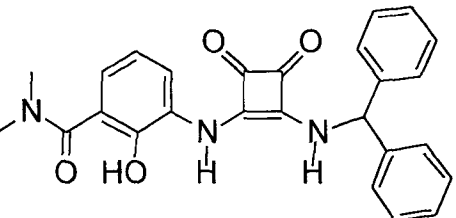
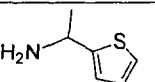
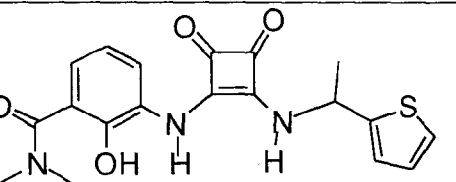
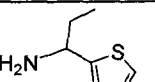
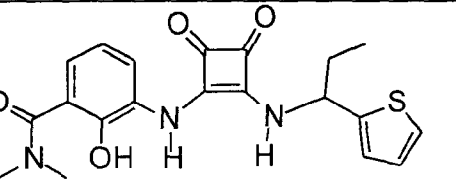
Пример	Амин	Продукт	1. Выход (%) 2. МН ⁺ 3. т. пл. (°C)
262			1. 74% 2. 330,1 3. 112 - 115
263			1. 64% 2. 344,1 3. 120 - 122
264			1. 72% 2. 358,4 3. 129 - 132
265			1. 76% 2. 372,1 3. 141 - 143
266			1. 57% 2. 372,1 3. 102

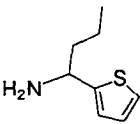
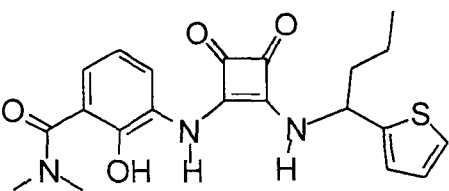
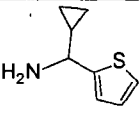
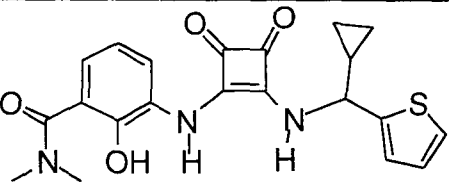
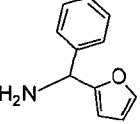
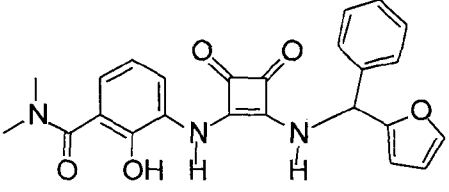
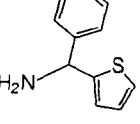
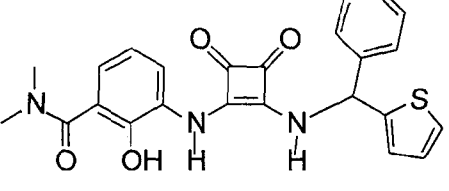
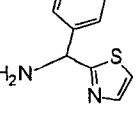
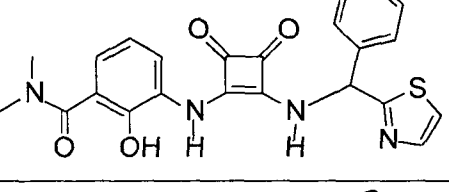
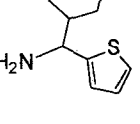
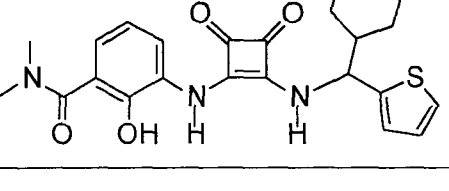
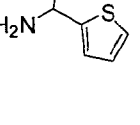
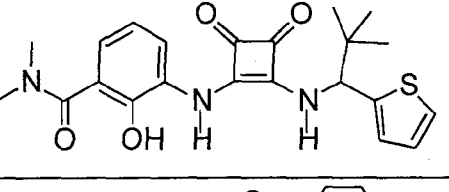
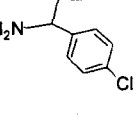
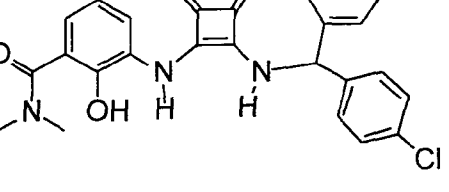
267			1. 65% 2. 386,1 3. 146
268	 (1R,2R)		1. 65% 2. 464,1 3. 110 - 112
269	 (1S,2S)		1. 85% 2. 464,1 3. 111 - 113
270			1. 49% 2. 374,1 3. 146
271			1. 69% 2. 374,1 3. 158 - 162
272	 CO ₂ Et	 CO ₂ Et	1. 54% 2. 430,1 3. 108
273	 CO ₂ Et	 CO ₂ Et	1. 65% 2. 430,1 3. 110
274			1. 53% 2. 388,1 3. 136

275			1. 30% 2. 388,1 3. 114
276	(89) 		1. 53% 2. 402,1 3. 126
277	(90) 		1. 68% 2. 402,1 3. 116
278			1. 64% 2. 372,1 3. 106
279	(91) 		1. 69% 2. 434,1 3. 141 - 143
280	(92) 		1. 51% 2. 434,1 3. 148 - 150
281			1. 71% 2. 406,1 3. 146 - 148
282			1. 66% 2. 406,1 3. 141 - 144

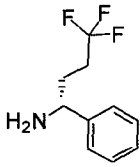
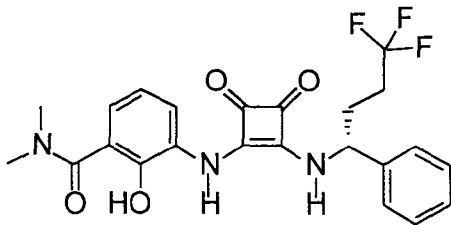
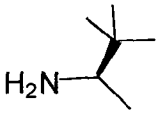
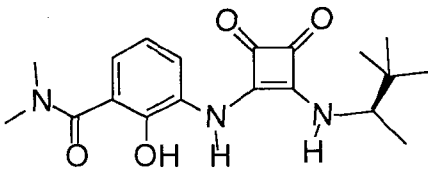
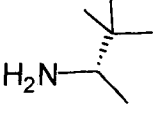
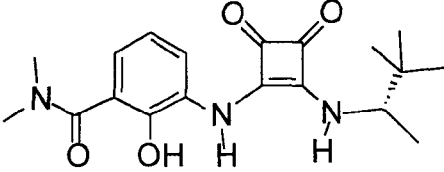
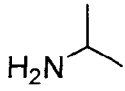
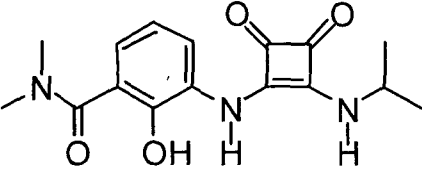
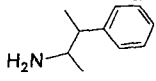
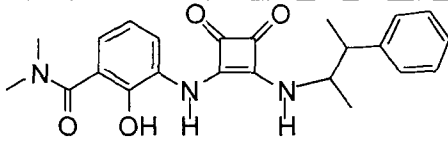
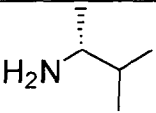
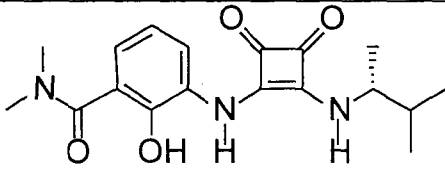
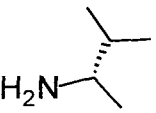
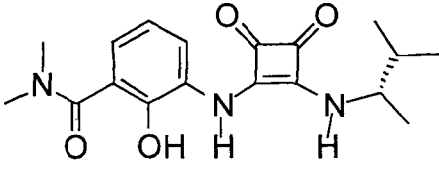
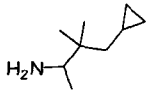
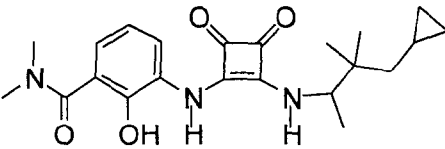
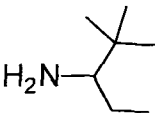
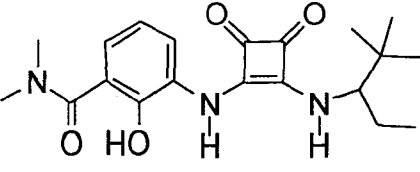
283	 (1S,2S)		1. 70% 2. 450,1 3. 97 - 99
284			1. 25% 2. 360,1 3. 139
285			1. 78% 2. 416,1 3. 94
286	(93) 		1. 49% 2. 372,1 3. 139
287	(94) 		1. 95% 2. 386,1 3. 139
288			1. 32% 2. 348 3. 130 - 133
289			1. 72% 2. 410,1 3. 138
290			1. 72% 2. 410,1 3. 132 - 134
291			1. 75% 2. 318,1 3. 96 - 98

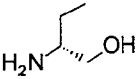
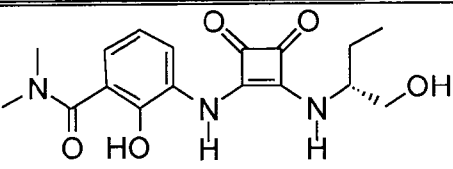
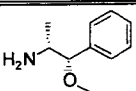
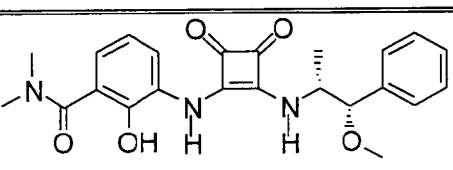
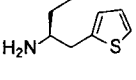
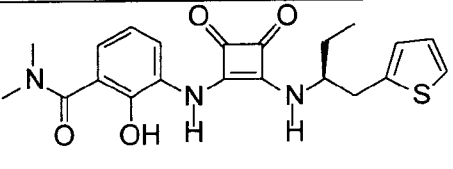
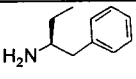
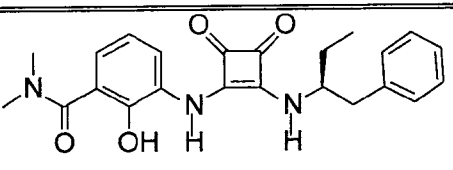
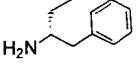
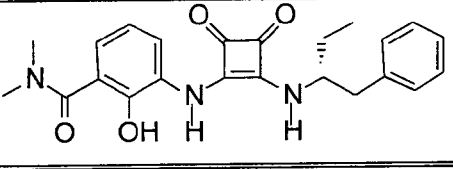
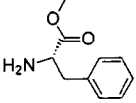
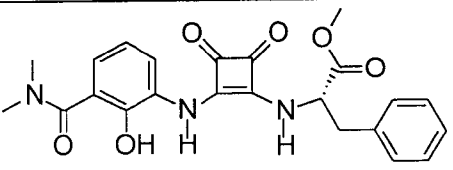
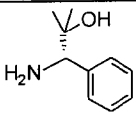
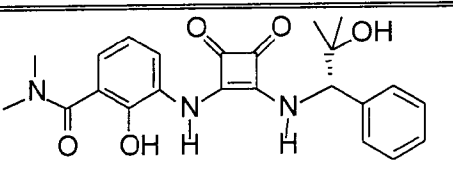
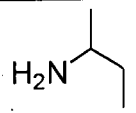
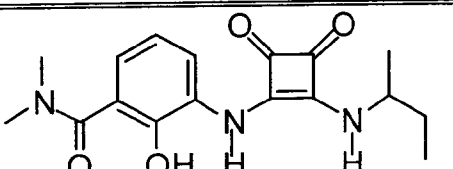
292			1. 72% 2. 430,1 3. 125
293			1. 51% 2. 348 3. 109 - 111
294			1. 84% 2. 374 3. 150,3
295			1. 56% 2. 386 3. 142,3
296			1. 38% 2. 382 3. 173,4
297			1. 13% 2. 370 3. 135,1
298			1. 47% 2. 424 3. 231,2 - 234,5
299			1. 34% 2. 316 3. 209,5

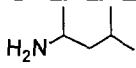
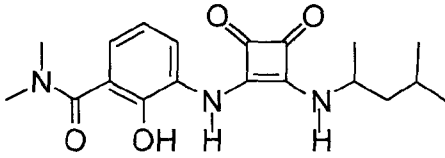
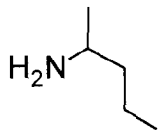
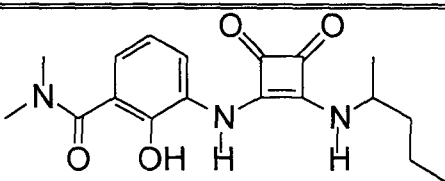
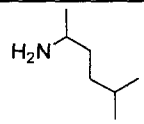
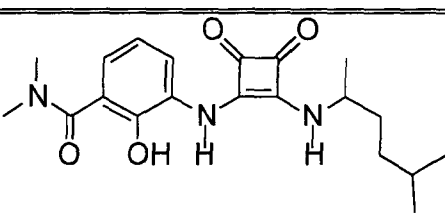
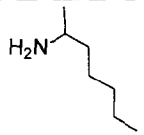
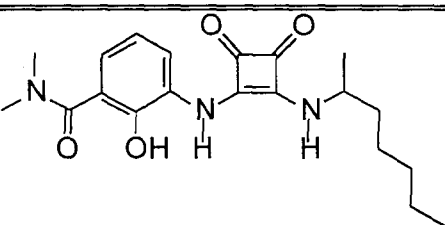
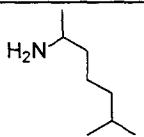
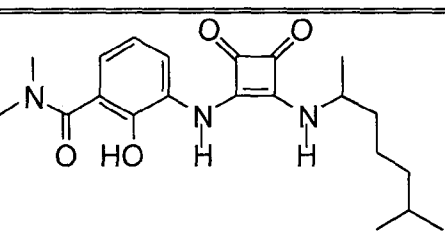
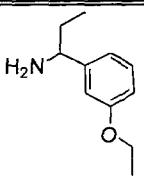
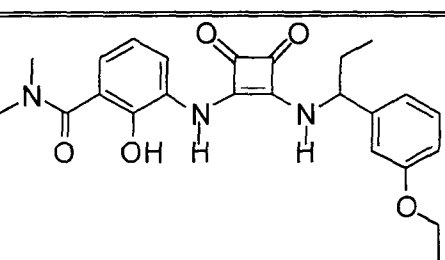
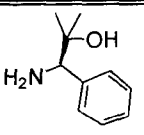
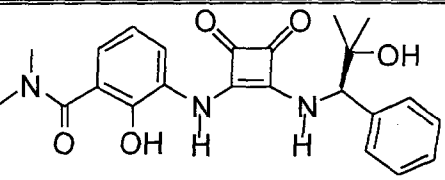
300			1. 92% 2. 392 3. 152,7
301			1. 52% 2. 346 3. 124,7
302			1. 51% 2. 346 3. 139,2
303			1. 29% 2. 408 3. 105
304			1. 24% 2. 372 3. 223,2
305			1. 25% 2. 442 3. 219,0
306			1. 83% 2. 386 3. 145
307			1. 58% 2. 400 3. 99,6

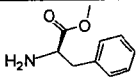
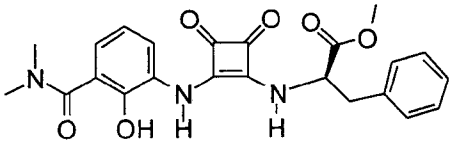
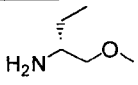
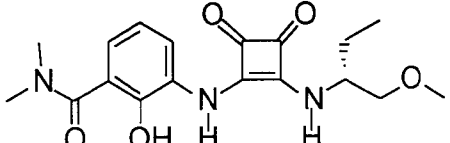
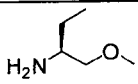
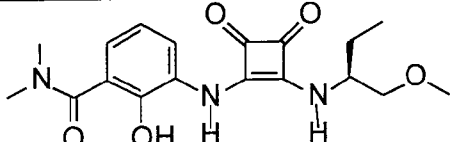
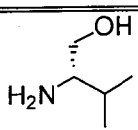
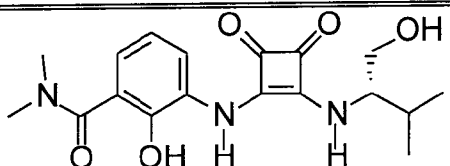
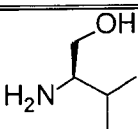
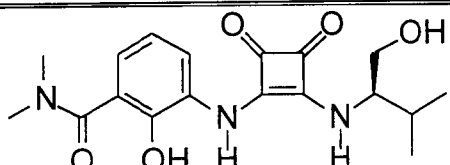
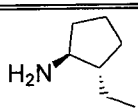
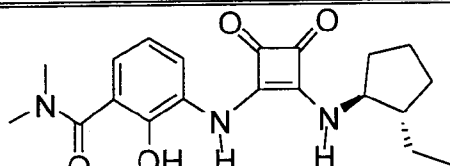
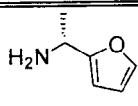
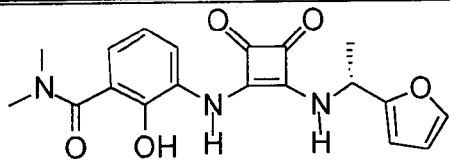
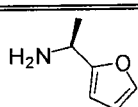
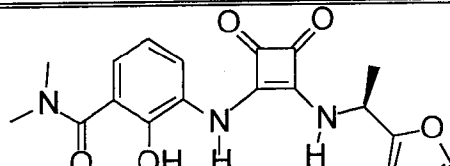
308			1. 60% 2. 414 3. 123,6
309			1. 44% 2. 412 3. 146,7
310			1. 39% 2. 432 3. 156,6
311			1. 65% 2. 448 3. 162,8
312			1. 53% 2. 449 3. 139,7
313			1. 64% 2. 454 3. 143,2
314			1. 35% 2. 428 3. 146,8
315			1. 72% 2. 476 3. 139,4

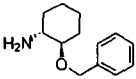
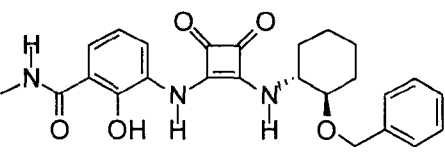
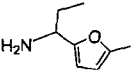
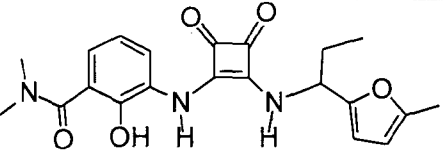
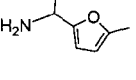
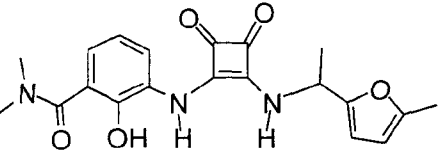
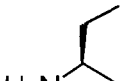
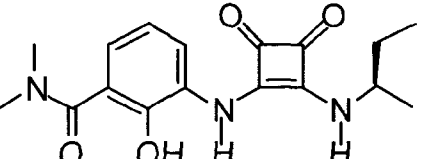
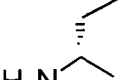
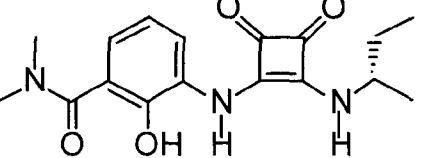
316			1. 36% 2. 402 3. 89,6
317			1. 62% 2. 400 3. 130,2
318			1. 46% 2. 400 3. 123,6
319			1. 64% 2. 400 3. 132,5
320			1. 79% 2. 406 3. 123,3
321			1. 17% 2. 440 3. 157,6
322			1. 58% 2. 428 3. 167,9
323			1. 50% 2. 422 3. 150.2

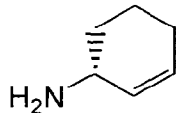
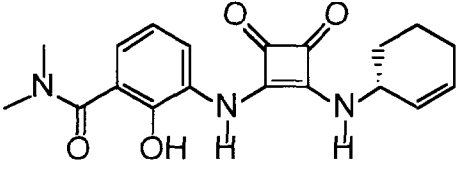
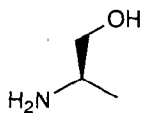
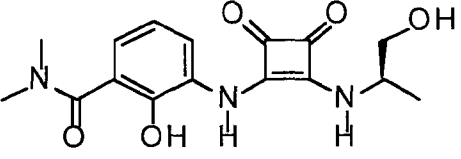
324			1. 20% 2. 462 3. 113,9
325			1. 95% 2. 360 3. 129,2
326			1. 97% 2. 360 3. 131,5
327			1. 39% 2. 318 3. 138,5
328			1. 54% 2. 408 3. 152,3
329			1. 62% 2. 346 3. 134,8
330			1. 55% 2. 346 3. 145,1
331			1. 61% 2. 400 3. 137,6
332			1. 42% 2. 374 3. 155.1

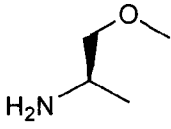
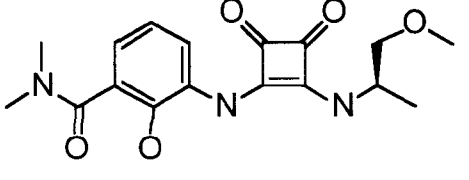
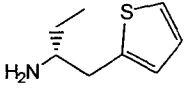
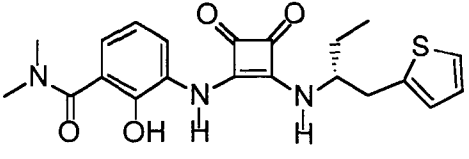
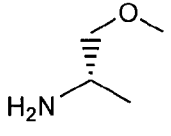
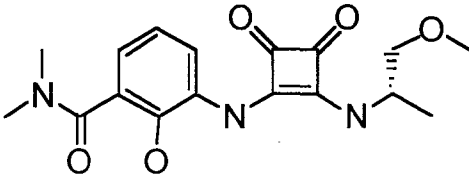
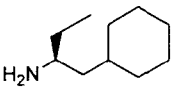
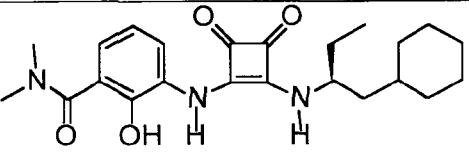
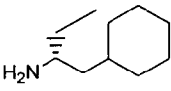
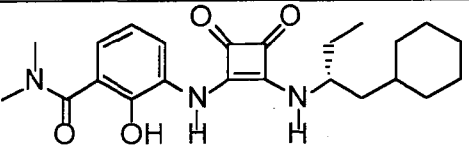
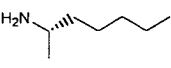
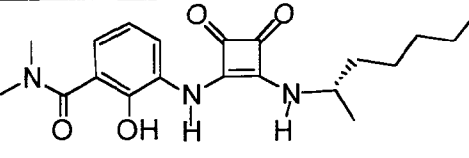
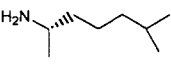
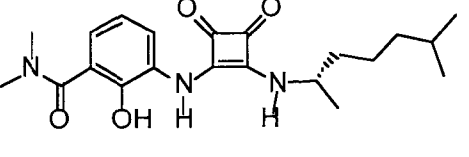
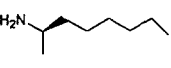
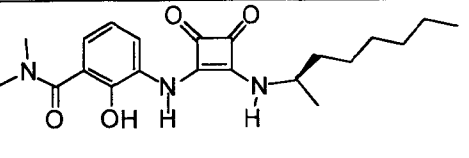
333			1. 45% 2. 348 3. 108 - 110
334			1. 29% 2. 424 3. 116
335			1. 15% 2. 414 3. 108 - 110
336			1. 75% 2. 408 3. 116
337			1. 75% 2. 408 3. 116
338			1. 59% 2. 424 3. 115 - 117
339			1. 72% 2. 424 3. 157 - 159
340			1. 19% 2. 332 3. 131

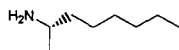
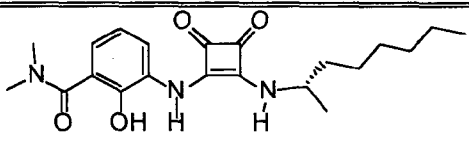
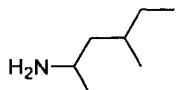
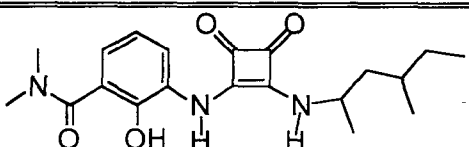
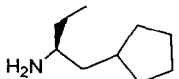
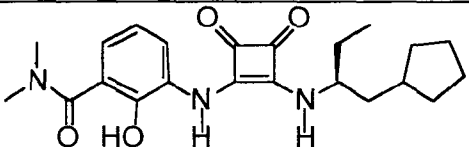
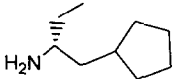
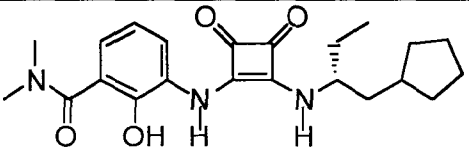
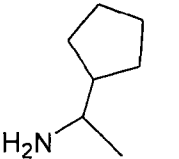
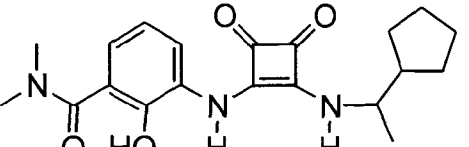
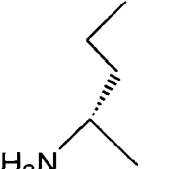
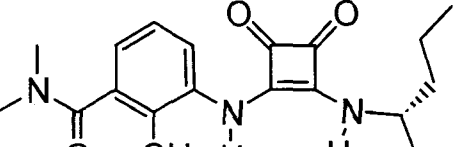
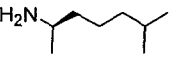
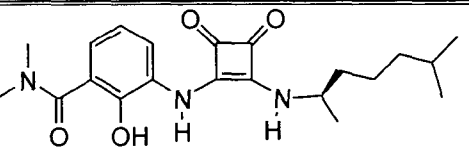
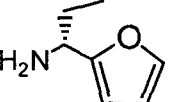
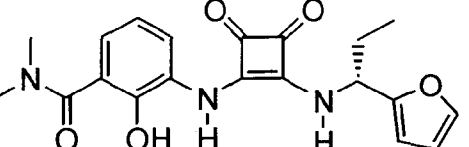
341			1. 86% 2. 360 3. 127
342			1. 98% 2. 346 3. 128
343			1. 80% 2. 374 3. 131,5
344			1. 46% 2. 374 3. 102
345			1. 75% 2. 388 3. 104
346			1. 76% 2. 438 3. 95
347			1. 72% 2. 424 3. 163 - 165

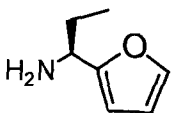
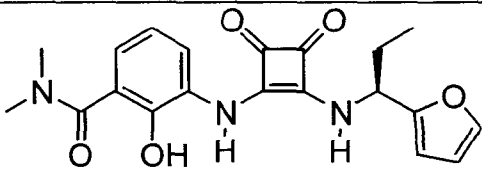
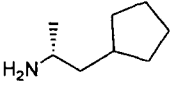
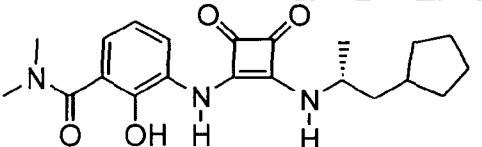
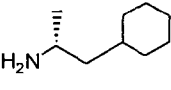
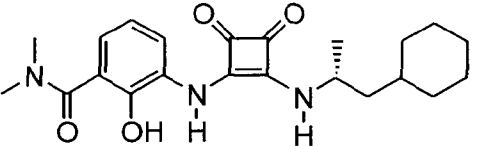
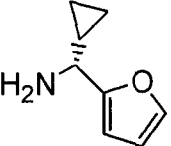
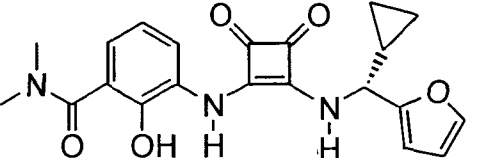
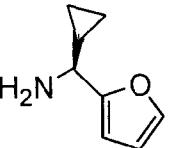
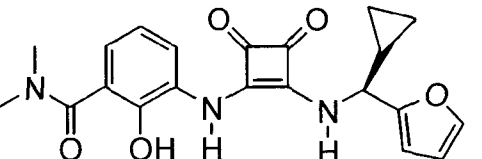
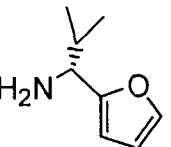
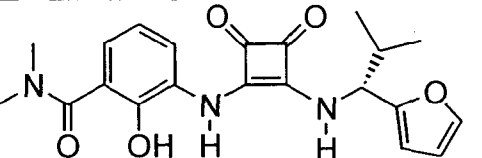
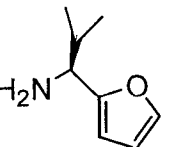
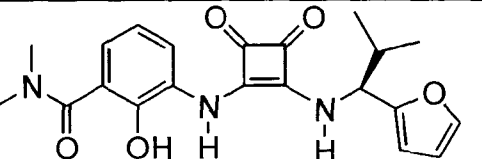
348			1. 73% 2. 438 3. 96 - 98
349			1. 53% 2. 362 3. 89 - 91
350			1. 59% 2. 362 3. 90 - 92
351			1. 61% 2. 362 3. 120 - 122
352			1. 70% 2. 362 3. 121 - 123
353			1. 23% 2. 371 3. 126
354			1. 79% 2. 370 3. 108
355			1. 80% 2. 370 3. 106

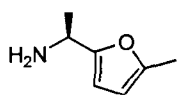
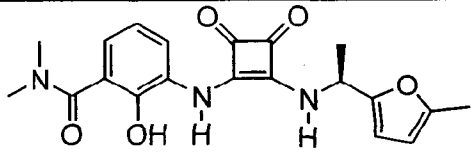
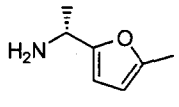
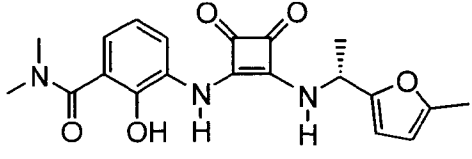
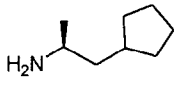
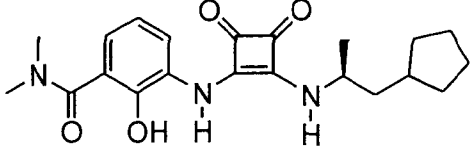
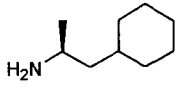
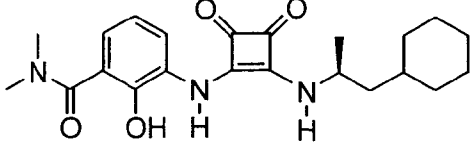
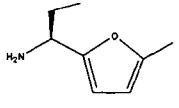
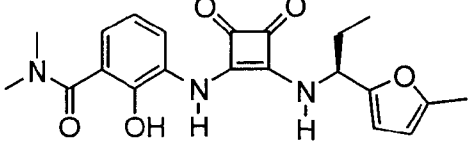
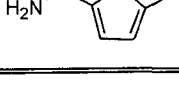
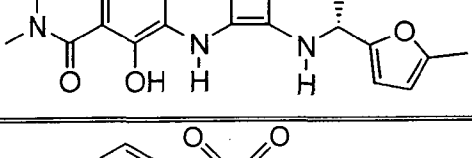
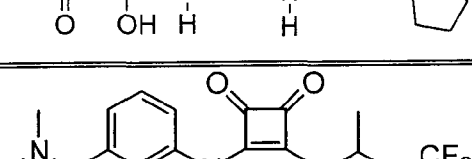
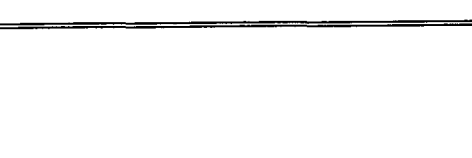
356			1. 56% 2. 450 3. 138 - 140
357			1. 76% 2. 398 3. 116
358			1. 85% 2. 384 3. 100
359			1. 59% 2. 332 3. 138,6
360			1. 47% 2. 332 3. 141,6

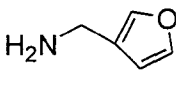
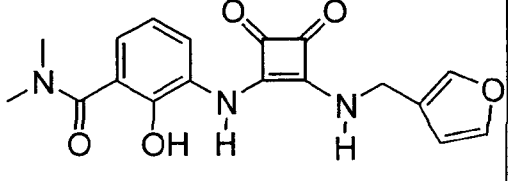
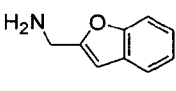
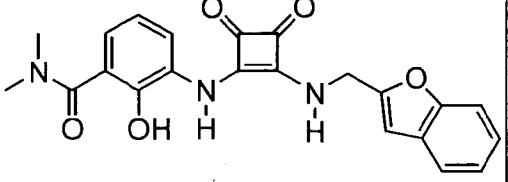
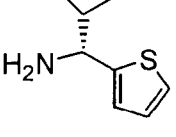
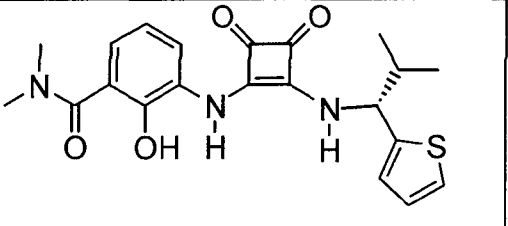
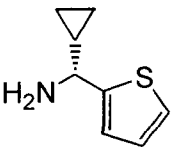
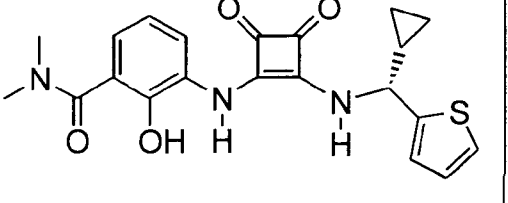
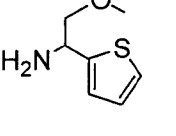
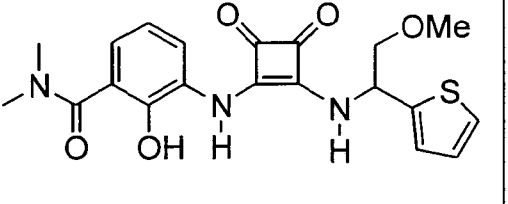
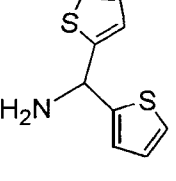
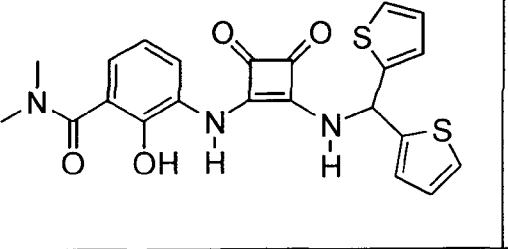
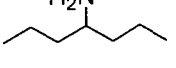
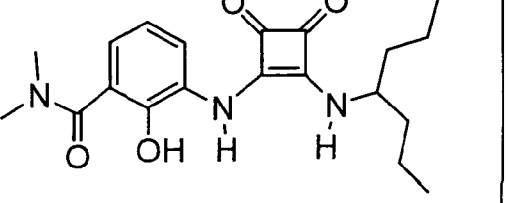
360.1			1. 89% 2. 356,1 3. 133 - 135
360.2			1. 65% 2. 334,1 3. 121 - 122

360.3	89.1			1. 60% 2. 348,1 3. 94 - 96
360.4	156.23			1. 29% 2. 414,1 3. 108 - 110
360.5	89.2			1. 67% 2. 348,1 3. 95 - 96
360.6	156.3			1. 62% 2. 414,1 3. 113 - 115
360.7	156.4			1. 68% 2. 414,1 3. 114 - 116
360.8				1. 74% 2. 374 3. 129,8
360.9				1. 61% 2. 388 3. 123,1
360.10				1. 53% 2. 388 3. 117,2

360.11			1. 37% 2. 388 3. 129,9
360.12			1. 62% 2. 374 3. 126,1
360.13	156.5 		1. 71% 2. 400,1 3. 106 - 109
360.14	156.6 		1. 66% 2. 400,1 3. 106 - 109
360.15			1. 69% 2. 372 3. 138,7
360.16			1. 54% 2. 346 3. 123,6
360.17			1. 53% 2. 388 3. 116,9
360.18	75.55 		1. 87% 2. 384,1 3. 136

360.19	75.56 		1. 92% 2. 384,1 3. 136
360.20	156.7 		1. 27% 2. 386,1 3. 109 - 112
360.21	156.8 		1. 31% 2. 400,1 3. 117 - 120
360.22	75.11 		1. 61% 2. 396,1 3. 129
360.23	75.12 		1. 69% 2. 396,1 3. 126
360.24	75.13 		1. 74% 2. 398,1 3. 123
360.25	75.14 		1. 76% 2. 398,1 3. 123

360.26	75.39			1. 60% 2. 384,1 3. 103 - 105
360.27	75.35			1. 67% 2. 384,1 3. 104 - 106
360.28	156.9			1. 70% 2. 386,1 3. 103 - 105
360.29	156.10			1. 64% 2. 400,1 3. 109 - 111
360.30	75.2			1. 63% 2. 398,1 3. 99 - 101
360.31	75.1			1. 57% 2. 398.1 3. 99-101
360.32				1. 45% 2. 400 3. 104,6
360.33				1. 44% 2. 386 3. 143

360.34			1. 73% 2. 356,1 3. 218 - 220
360.35			1. 97% 2. 406,1 3. 154
360.36	75.15 		1. 77% 2. 414,1 3. 122 - 124
360.37	75.16 		1. 70% 2. 412,1 3. 99 - 101
360.38	156.18 		1. 69% 2. 416,1 3. 107 - 109
360.39	156.17 		1. 43% 2. 454,1 3. 128 - 130
360.40			1. 40% 2. 374,1 3. 132 - 136

10

15

20

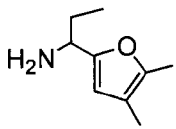
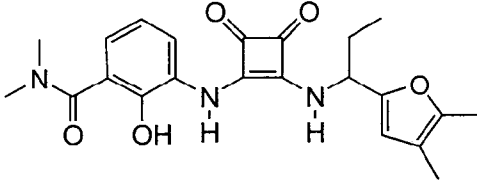
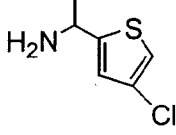
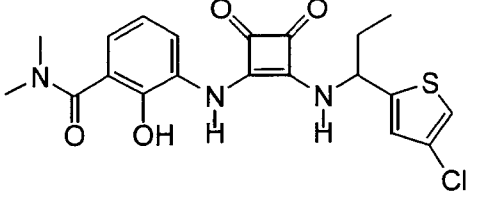
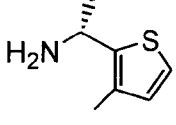
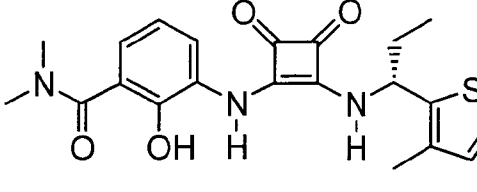
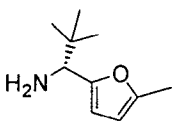
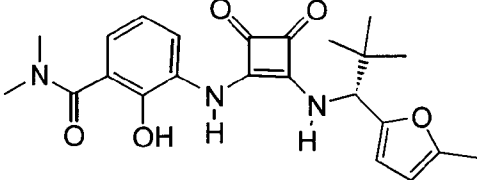
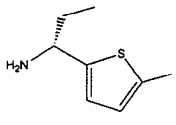
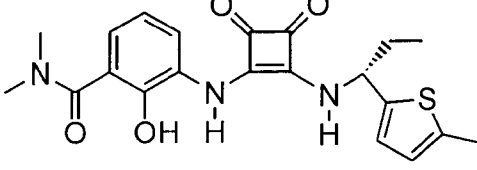
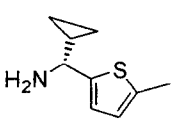
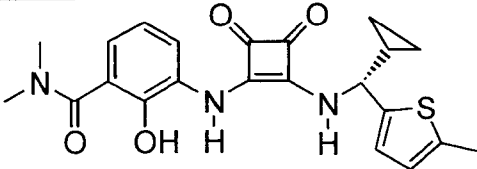
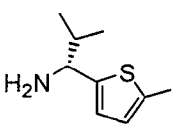
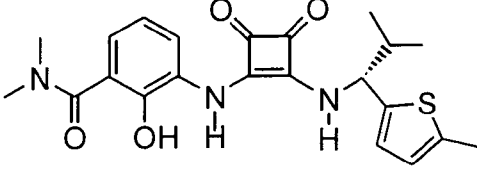
25

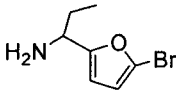
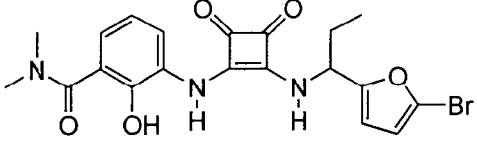
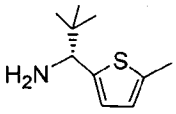
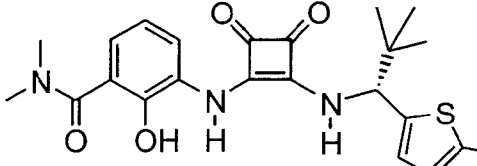
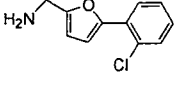
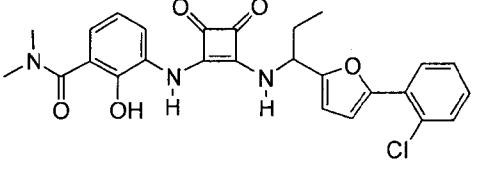
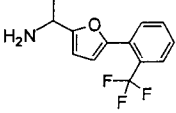
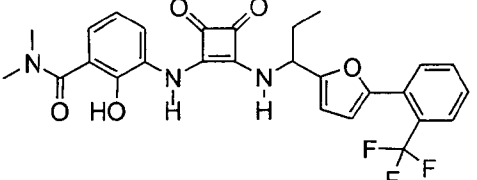
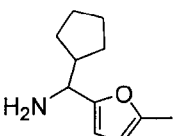
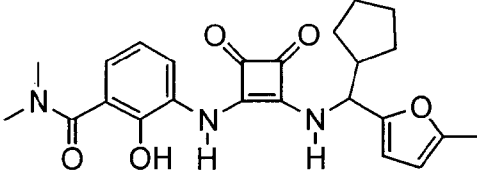
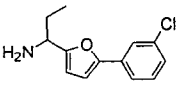
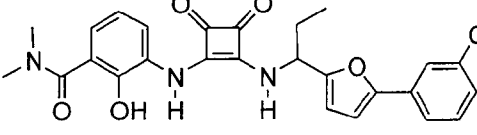
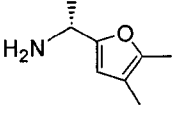
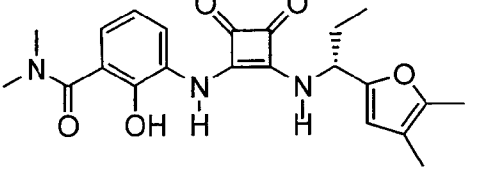
30

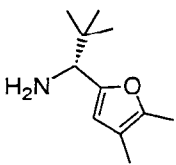
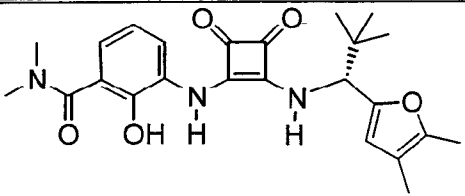
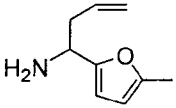
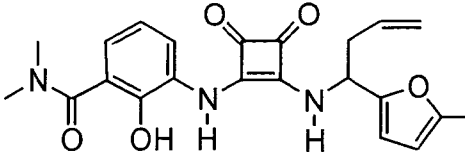
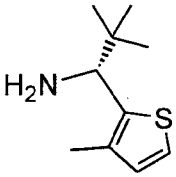
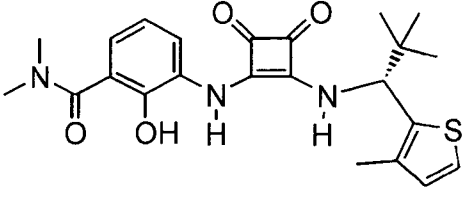
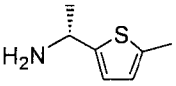
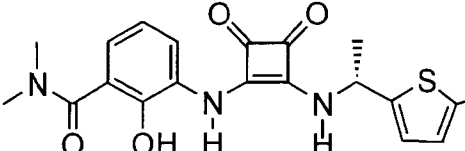
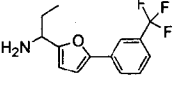
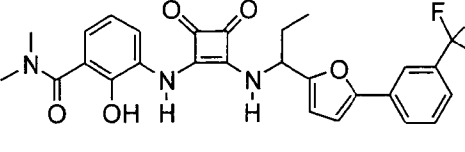
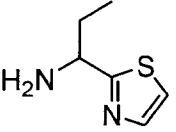
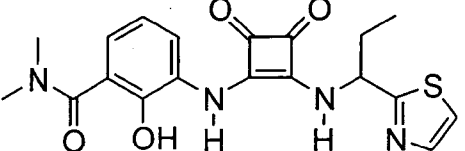
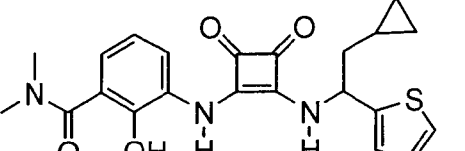
35

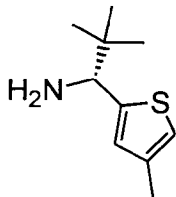
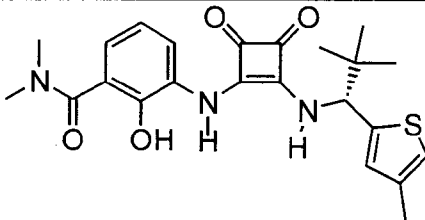
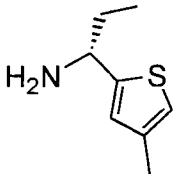
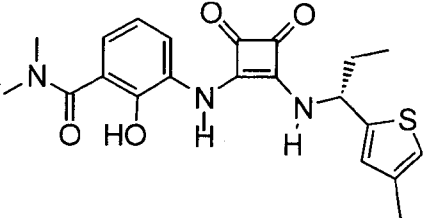
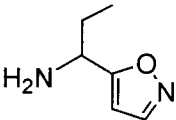
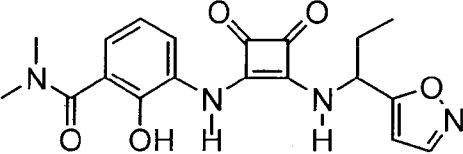
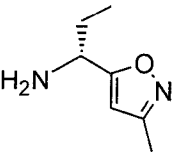
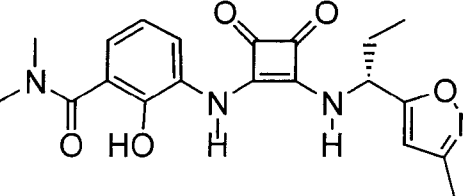
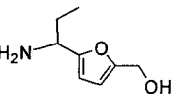
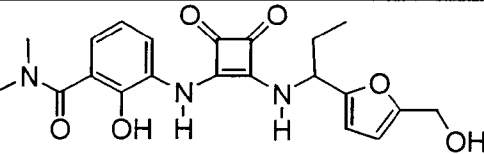
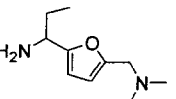
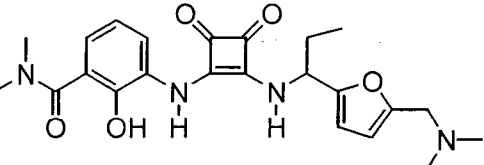
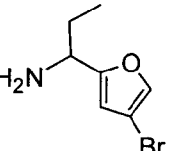
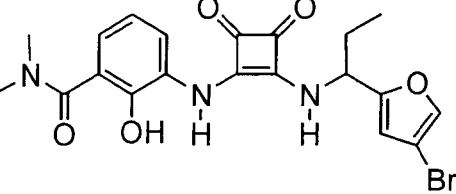
40

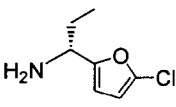
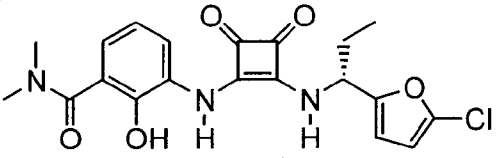
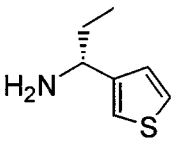
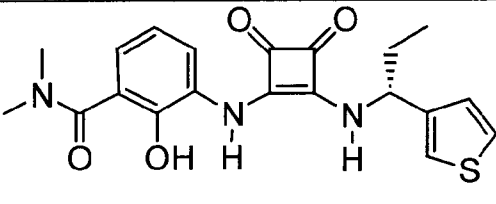
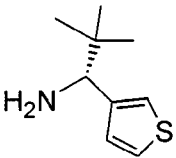
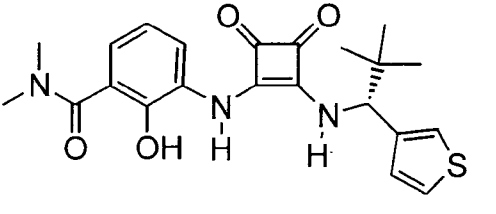
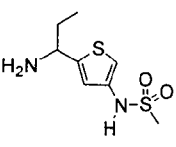
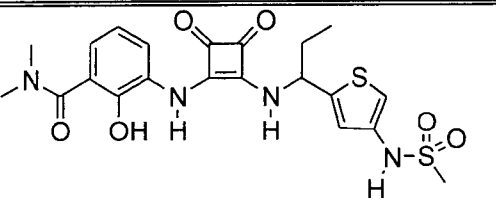
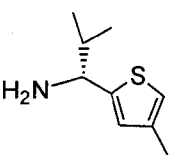
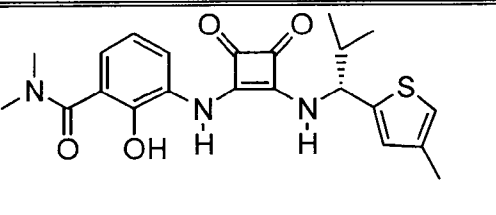
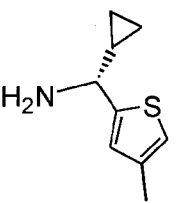
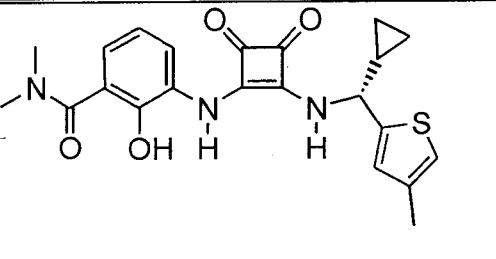
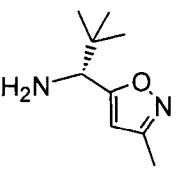
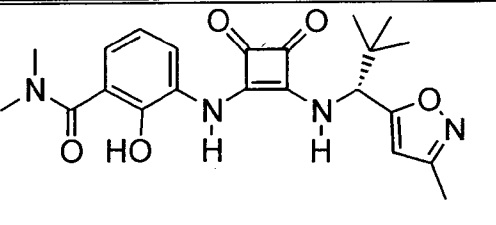
45

360.49	75.81			1. 74% 2. 412,1 3. 103 - 105
360.50	156.19			1. 63% 2. 434,1 3. 114 - 117
360.51	75.3			1. 74% 2. 414,1 3. 130 - 133
360.52	75.44			1. 71% 2. 426,1 3. 138
360.53	75.17			1. 41% 2. 414 3. 139 - 141
360.54	75.18			1. 32% 2. 426 3. 148 - 150
360.55	75.19			1. 57% 2. 428 3. 159 - 163

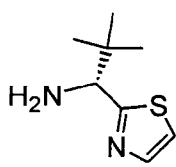
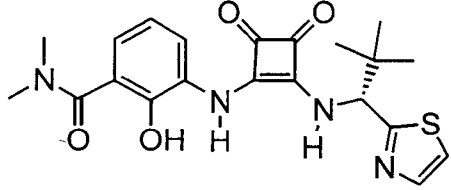
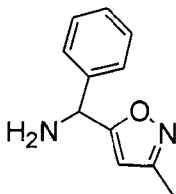
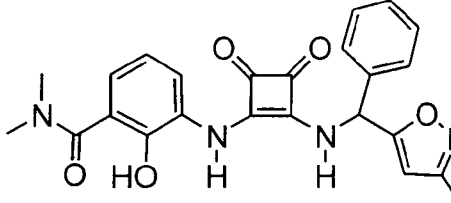
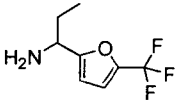
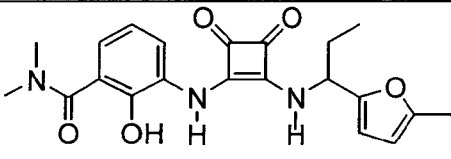
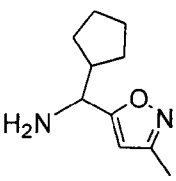
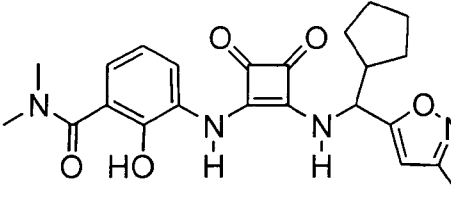
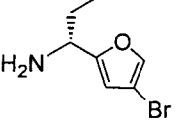
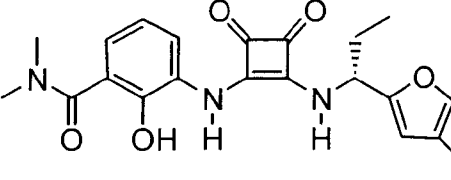
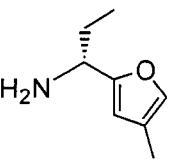
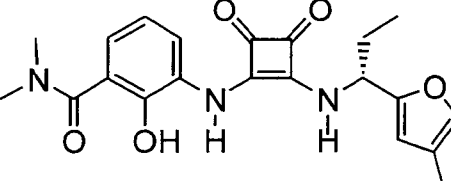
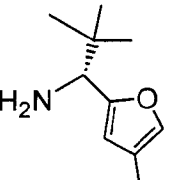
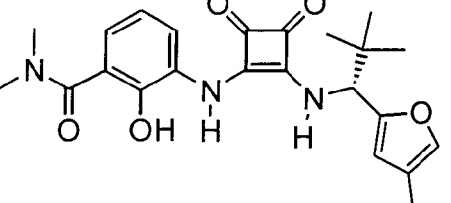
360.56	75.82			1. 44% 2. 464,1 3. 86 - 88
360.57	75.20			1. 37% 2. 442 3. 158 - 162
360.58	75.83			1. 53% 2. 494,1 3. 148 - 151
360.59	75.84			1. 63% 2. 528,1 3. 90 - 95
360.60	51.26			1. 73% 2. 438,1 3. 116
360.61	75.85			1. 55% 2. 494,1 3. 133 - 135
360.62	75.38			1. 83% 2. 412,1 3. 119

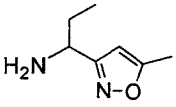
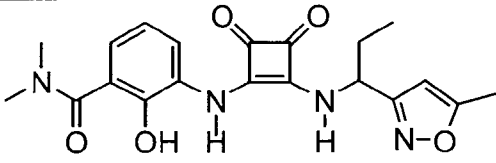
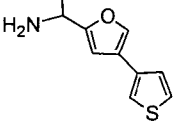
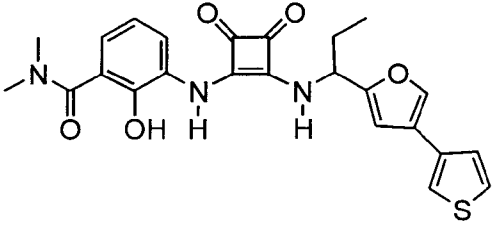
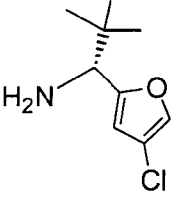
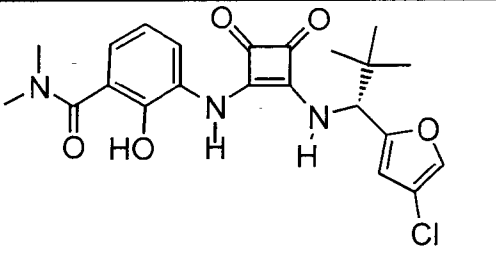
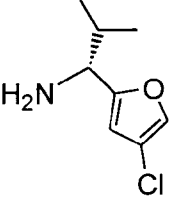
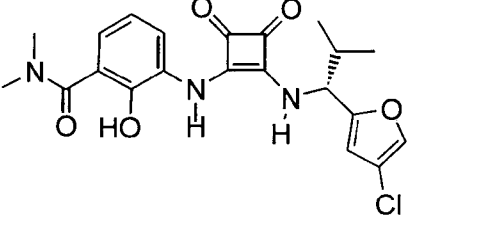
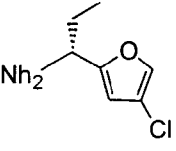
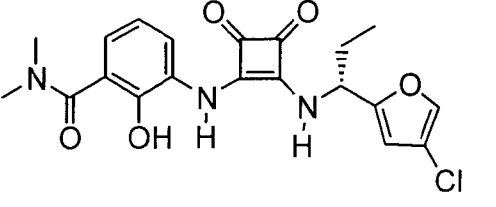
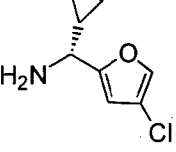
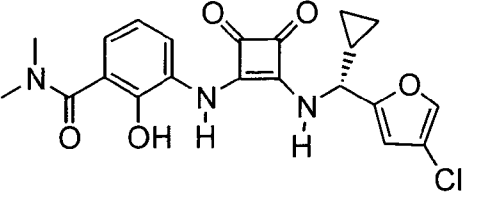
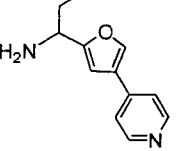
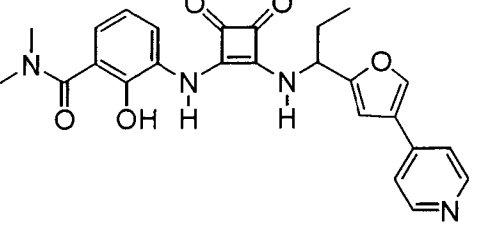
360.63	75.37			1. 66% 2. 440,1 3. 110
360.64	51.10			1. 49% 2. 410,1 3. 97
360.65	75.4			1. 40% 2. 442,1 3. 157 - 160
360.66	75.21			1. 75% 2. 400 3. 136 - 140
360.67	75.86			1. 63% 2. 528,1 3. 106 - 108
360.68	75.87			1. 10% 2. 401,1 3. 111 - 113
360.69	156.20			1. 5% 2. 426,1

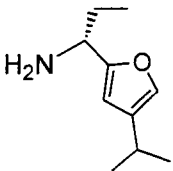
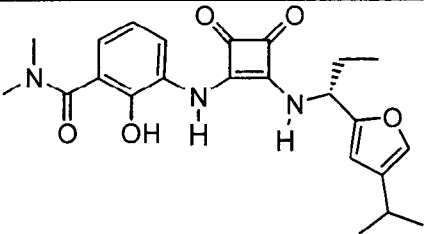
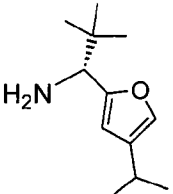
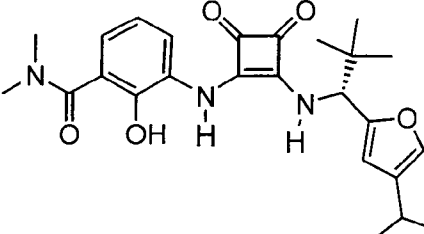
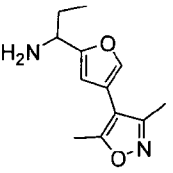
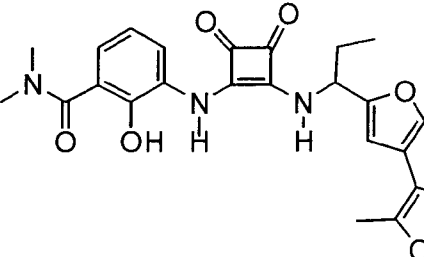
360.70	75.5			1. 56% 2. 442,1 3. 152 - 154
360.71	75.6			1. 46% 2. 414,1 3. 122 - 124
360.72	156.21			1. 62% 2. 385,1 3. 130 - 133
360.73	75.57			1. 41% 2. 399,1 3. 83 - 85
360.74	51.11			1. 70% 2. 414,1 3. 98 - 101
360.75	51.12			1. 62% 2. 441,1 3. 98 - 102
360.76	75.90			1. 79% 2. 464,1 3. 111

360.77	75.59			1. 79% 2. 418,1 3. 107
360.78	75.42			1. 65% 2. 400,1 3. 109 - 112
360.79	75.43			1. 21% 2. 428,1 3. 126
360.80	13.28			1. 55% 2. 493,1 3. 155 - 158
360.81	75.7			1. 67% 2. 428,1 3. 138 - 140
360.82	75.8			1. 68% 2. 426,1 3. 121 - 123
360.83	75.46			1. 25% 2. 427,1 3. 139

360.84	75.47		1. 62% 2. 413,1 3. 128
360.85	75.88		1. 49% 2. 460,1 3. 112 - 114
360.86	75.89		1. 71% 2. 434,1 3. 91 - 93
360.87	75.48		1. 57% 2. 411,1 3. 125
360.88	34.10		1. 12% 2. 400,1 3. 131 - 133
360.89	76.10		1. 60% 2. 464,1 3. 111 - 113
360.90	51.27		1. 60% 2. 418,1 3. 113
360.91	75.58		1. 55% 2. 415,1 3. 140 - 143

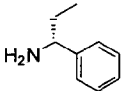
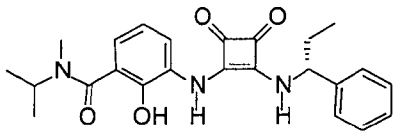
360.92	75.36			1. 55% 2. 429 3. 185 - 190
360.93	51.28			1. 3% 2. 447,1
360.94	51.30			1. 71% 2. 452,1 3. 106
360.95	51.29			1. 44% 2. 439,1 3. 112
360.96	76.11			1. 71% 2. 464,1 3. 111 - 113
360.97	75.49			1. 70% 2. 398,1 3. 106 - 108
360.98	75.50			1. 46% 2. 426,1 3. 140 - 142

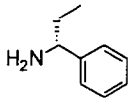
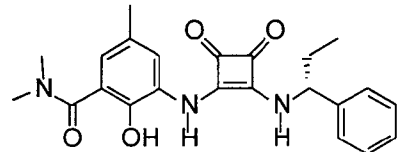
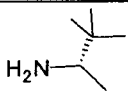
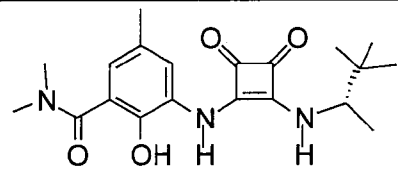
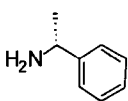
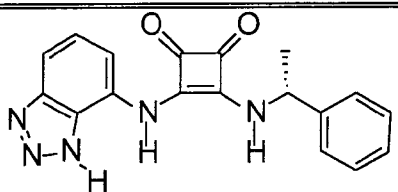
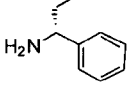
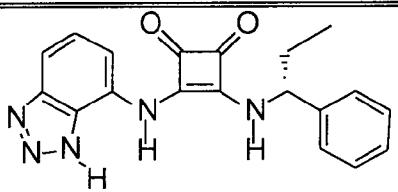
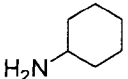
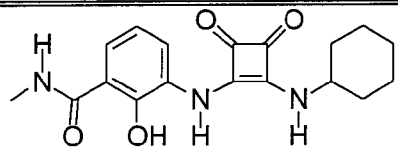
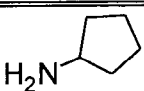
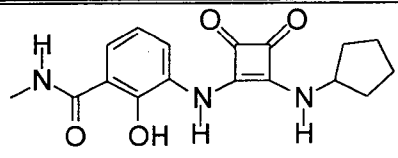
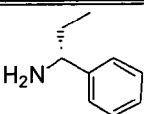
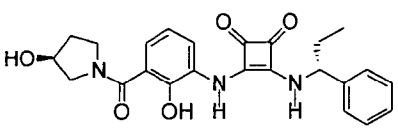
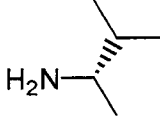
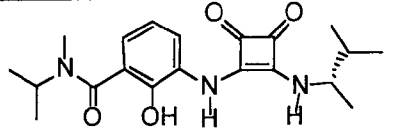
360.99	34.9			1. 62% 2. 399,1 3. 109 - 112
360.100	76.1			1. 60% 2. 466,1 3. 129 - 131
360.101	75.52			1. 49% 2. 446,1 3. 146
360.102	75.51			1. 48% 2. 432,1 3. 116
360.103	75.53			1. 62% 2. 418,1 3. 126
360.104	75.54			1. 47% 2. 430,1 3. 136
360.105	76.2			1. 42% 2. 461,1 3. 131 - 134

360.106	75.9			1. 93% 2. 426,1 3. 123 - 125
360.107	75.10			1. 26% 2. 454,1 3. 132 - 134
360.108	76.3			1. 12% 2. 479,1 3. 129 - 132

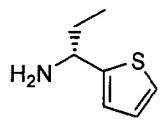
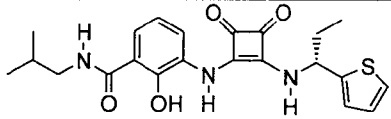
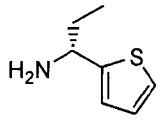
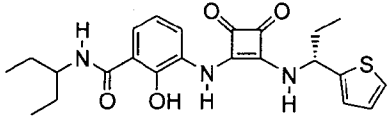
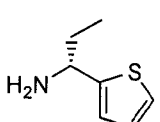
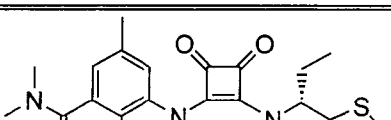
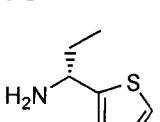
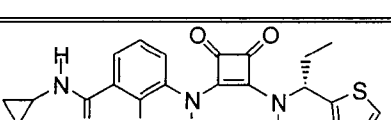
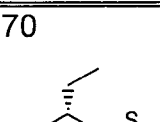
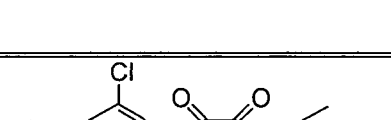
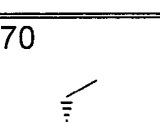
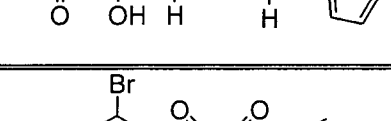
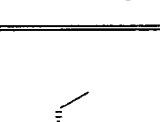
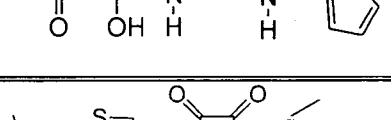
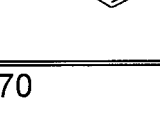
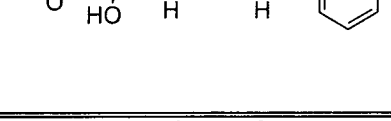
ПРИМЕРЫ 361 - 368.31

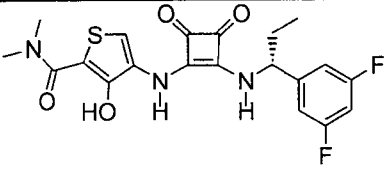
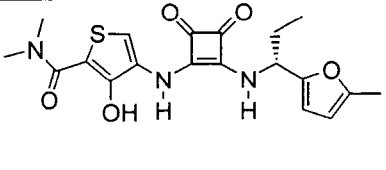
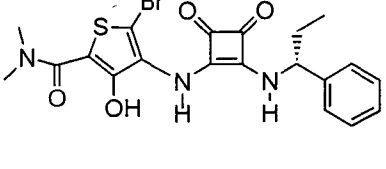
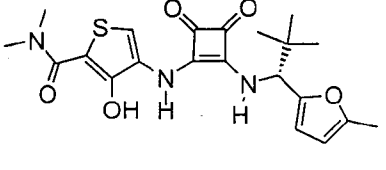
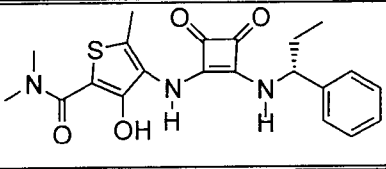
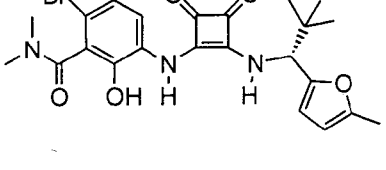
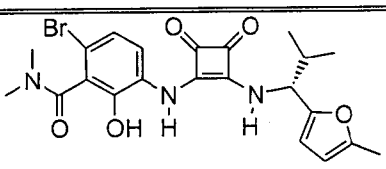
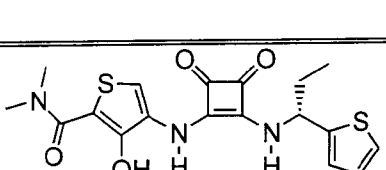
По методике, приведенной в Примере 261, но с использованием указанного в приведенной ниже таблице продажного амина и циклобутендионного промежуточного продукта, полученного в указанном Примере получения, получают следующие циклобутендионы.

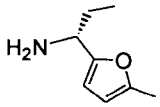
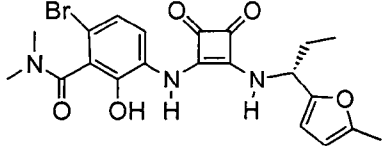
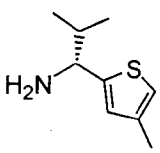
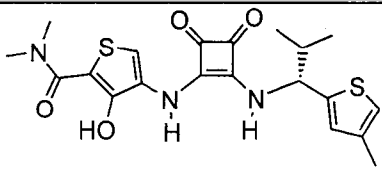
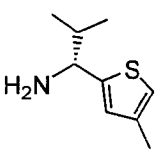
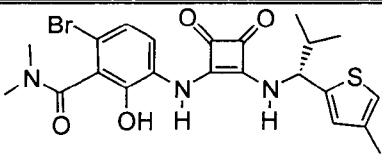
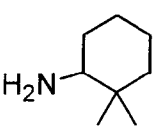
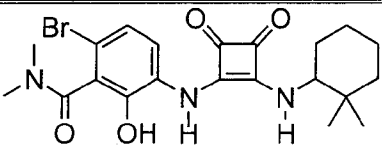
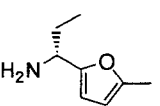
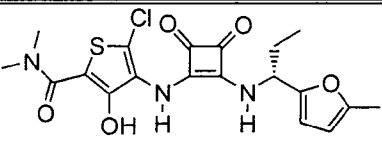
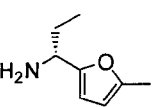
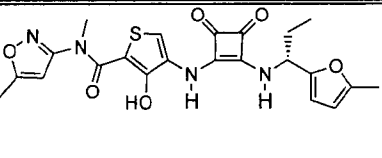
Пример	Амин	Пример получен ия	Продукт	1. Выход (%) 2. МН ⁺ 3. т. пл. (°C)
361		20		1. 57% 2. 422 3. 172,4

362		21		1. 53% 2. 408 3. 139,8
363		21		1. 70% 2. 374 3. 167,8 - 170,1
364		23		1. 21% 2. 334 3. 184,3
365		23		1. 61% 2. 348 3. 205,6
366		21.1		1. 75% 2. 344 3. 170 - 172
367		21.1		1. 66% 2. 330 3. 160 - 162
368		22		1. 31% 2. 436 3. 140 - 145
368.1		20		1. 8% 2. 374 3. 130 - 133

368.2		23.1		1. 56% 2. 372 3. 188 - 191
368.3		23.1		1. 67% 2. 406 3. 142 - 144
368.4		23.2		1. 69% 2. 408 3. 147 - 150
368.5		23.2		1. 67% 2. 374 3. 177 - 180
368.6		23.3		1. 45% 2. 385 3. 236 - 240
368.7	70 	23.3		1. 35% 2. 425 3. 248 - 251
368.8	70 	23.2		1. 66% 2. 414 3. 156 - 160
368.9	70 	23.4		1. 78% 2. 428 3. 138 - 140

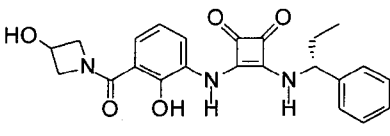
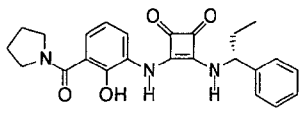
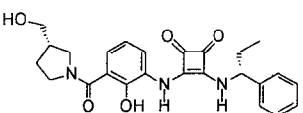
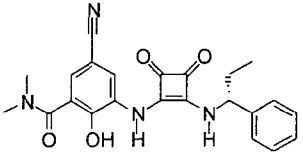
368.10	70	23.5			1. 46% 2. 428 3. 149 - 153
368.11	70	23.6			1. 54% 2. 412 3. 136 - 138
368.12	70	21			1. 30% 2. 414 3. 164 - 167
368.13	70	23.1			1. 25% 2. 412 3. 172 - 177
368.14	70	23.7			1. 21% 2. 434 3. 208 - 211
368.15	70	23.8			1. 27% 2. 478 3. 216 - 219
368.16		23.9			1. 63% 2. 400
368.17	70	23.9			1. 61% 2. 406,1 3. 127 DEC

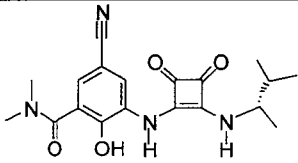
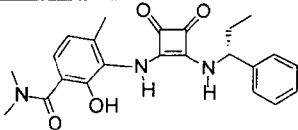
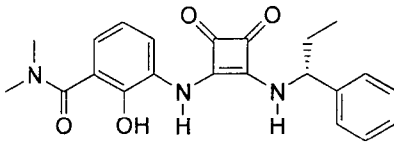
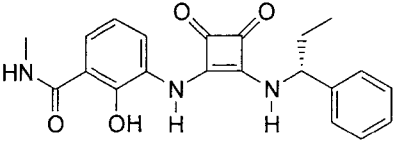
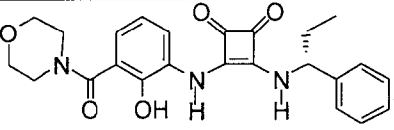
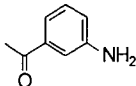
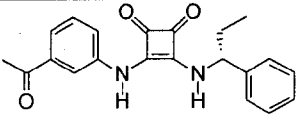
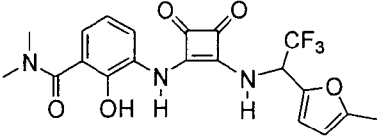
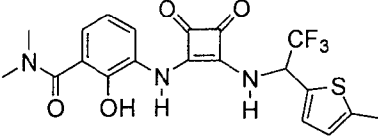
368.18	75.29	23.9		1. 68% 2. 436,1 3. 128 DEC
368.19	75.1	23.9		1. 72% 2. 404,1 3. 126 DEC
368.20		23.10		1. 8.4% 2. 478
368.21	75.44	23.9		1. 39% 2. 432,1 3. 151 - 153
368.22		23.12		1. 78% 2. 414,1 3. 210 DEC
368.23	75.44	23.11		1. 4% 2. 504
368.24	75.45	23.11		1. 31% 2. 490 3. 241 - 245
368.25	75.6	23.9		1. 81% 2. 420,1 3. 126 - 128

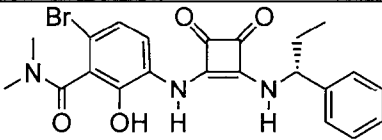
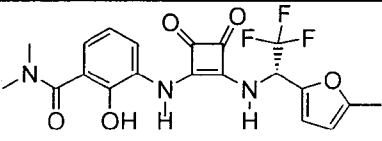
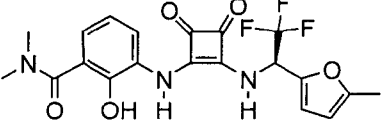
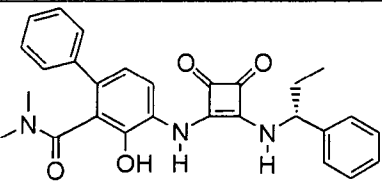
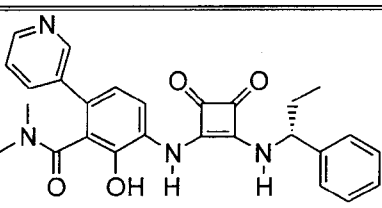
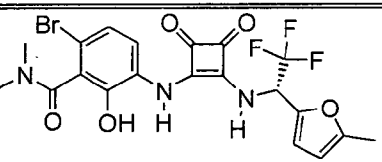
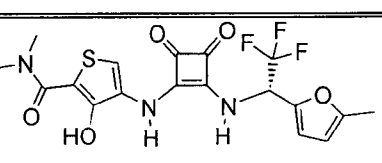
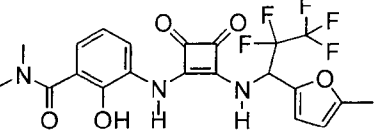
368.26	75.1 	23.11		1. 8% 2. 476 3. 193 - 198
368.27	75.7 	23.9		1. 70% 2. 434,1 3. 130 DEC
368.28	75.7 	23.11		1. 83% 2. 506 3. 222 - 227
368.29		23.11		1. 17% 2. 464 3. 183 - 190
368.30	75.1 	23.13		1. 6.5% 2. 438,1
368.31	75.1 	23.14		1. 71% 2. 471,1 3. 149 - 151

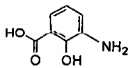
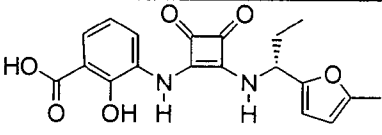
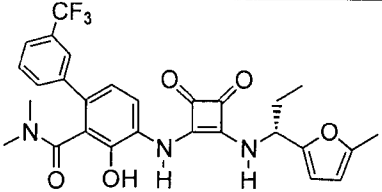
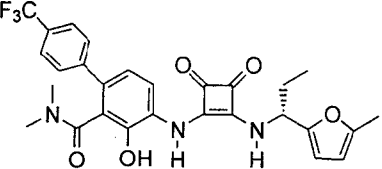
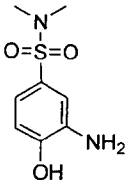
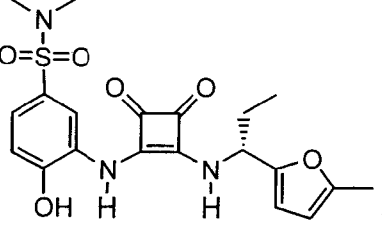
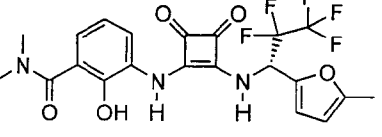
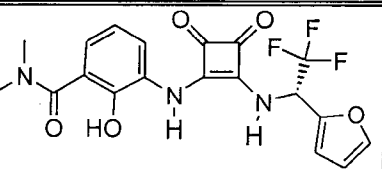
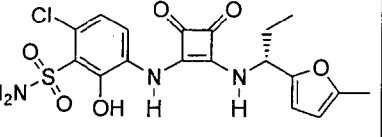
ПРИМЕРЫ 369 - 378.23

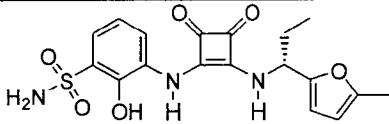
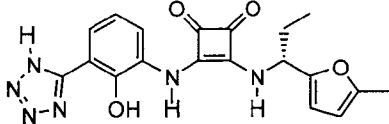
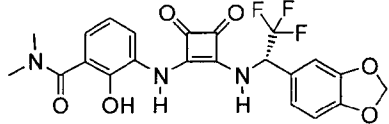
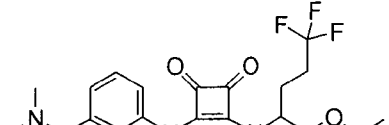
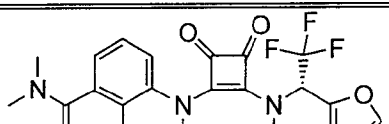
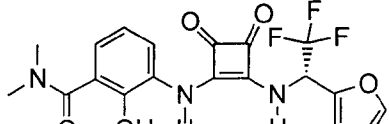
По методике, приведенной в Примере 210, но с использованием циклобутендионного промежуточного продукта, полученного в указанном Примере получения, и амина, полученного в Примере получения, указанном в приведенной ниже таблице, получают следующие циклобутендионы.

Пример	Пример получения амина	Пример получения циклобутенового промежуточного продукта	Продукт	1. Выход (%) 2. МН ⁺ 3. т. пл. (°С)
369	8	87		1. 41% 2. 422 3. 135 - 140
370	9	87		1. 60% 2. 420 3. 120 - 125
371	10	87		1. 59% 2. 450 3. 162 - 167
372	12	87		1. 34% 2. 419 3. 157,2 - 168,2

373	12	88		1. 18% 2. 371 3. 142,3 - 144,6
374	13	87		1. 41% 2. 408 3. 245,3 - 247,8
375	5	87		1. 32% 2. 366 3. 165,7
376	6	87		1. 17% 2. 380 3. 173,5
377	7	87		1. 48% 2. 436 3. 175,6
378		87		1. 62% 2. 364 3. 155 - 160
378.1	3	88.3		1. 73% 2. 438,1 3. 116
378.2	3	88.2		1. 58% 2. 454 3. 140 - 142

378.3	13.3	87		1. 43% 2. 472 3. 206 - 209
378.4	3	23.16		1. 69% 2. 438,1 3. 116
378.5	3	23.17		1. 73% 2. 438,1 3. 116
378.6	13.4	87		1. 10% 2. 470 3. 198 - 201 DEC
378.7	13.5	87		1. 16% 2. 471 3. 246 - 248
378.8	13.3	23.16		1. 30% 2. 516/518 3. 234 - 240 DEC
378.9	13.19	23.16		1. 65% 2. 444,1
378.10	3	23.20		1. 78% 2. 488 3. 137 - 140

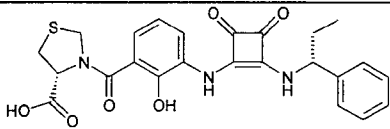
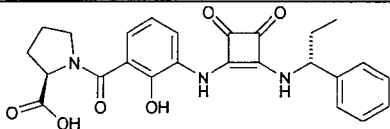
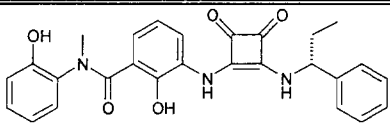
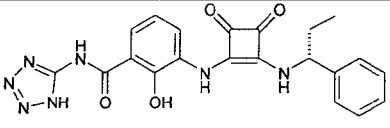
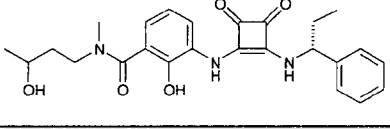
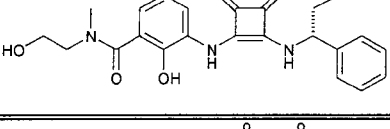
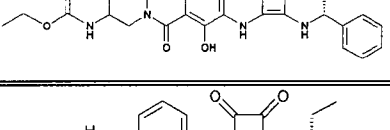
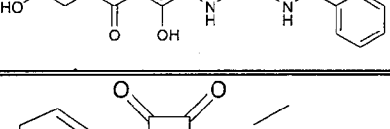
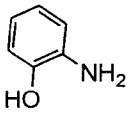
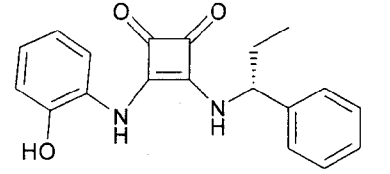
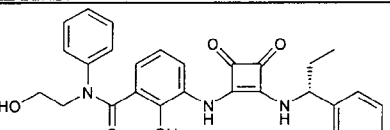
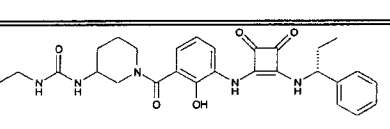
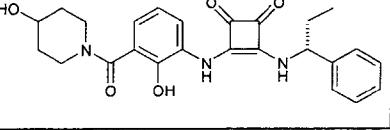
378.11		88.1		1. 24% 2. 371 3. 254 - 260 DEC
378.12	13.6	88.1		1. 3% 2. 542
378.13	13.7	88.1		1. 9% 2. 542
378.14		88.1		1. 48% 2. 434 3. 150 - 152
378.15	3	23.19		1. 71% 2. 488 3. 136 - 138
378.16	3	23.22		1. 35% 2. 424,1 3. 132
378.17	13.9	88.1		1. 13% 2. 440 3. 219 - 223

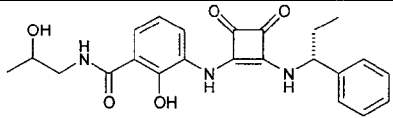
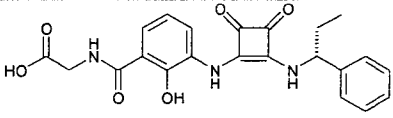
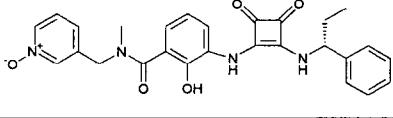
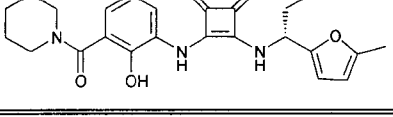
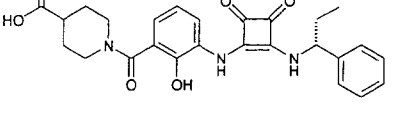
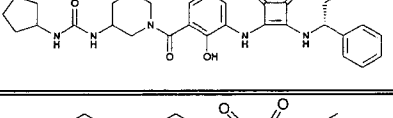
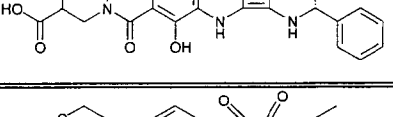
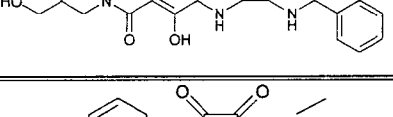
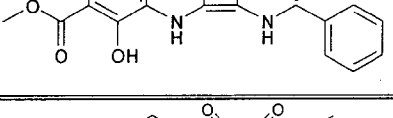
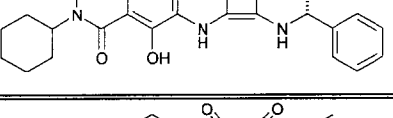
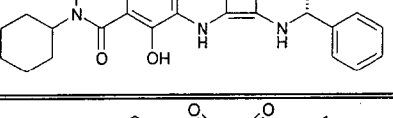
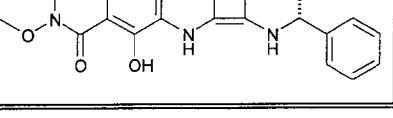
378.18	13.10	88.1		1. 26% 2. 406 3. 242 - 249 DEC
378.19	13.8	88.1		1. 18% 2. 395
378.20	3	23.18		1. 53% 2. 478,1 3. 126
378.21	3	23.21		1. 66% 2. 466 3. 106
378.22	3	23.24		1. 73% 2. 502,1 3. 121
378.23	3	23.23		1. 57% 2. 458,1 3. 129

ПРИМЕРЫ 378.25 - 378.89

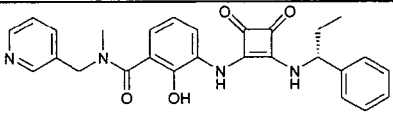
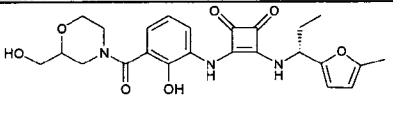
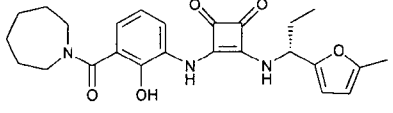
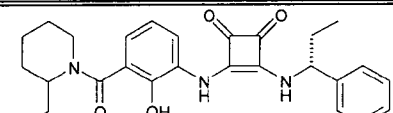
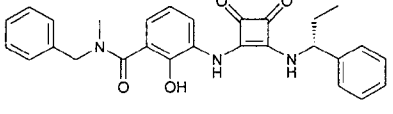
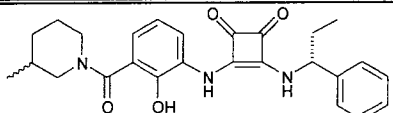
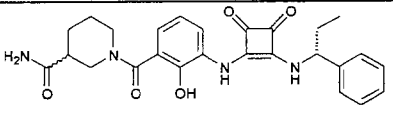
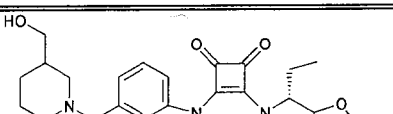
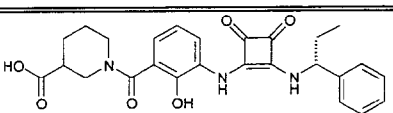
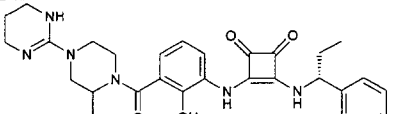
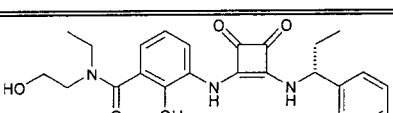
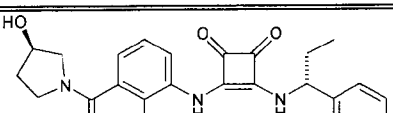
По методике, приведенной в Примере 210, но с использованием циклобутендионного промежуточного продукта, полученного в указанном Примере получения, и амина, полученного в Примере получения, указанном в приведенной ниже таблице, получают следующие циклобутендионы.

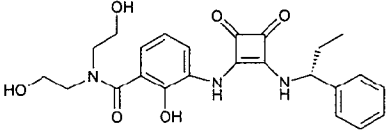
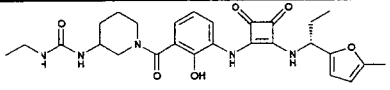
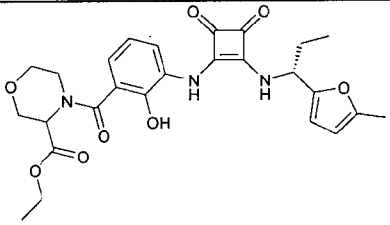
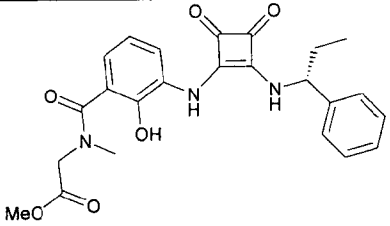
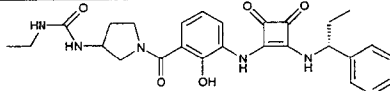
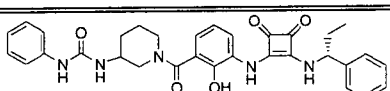
Пример	Пример получения аминa	Пример получения циклобутенового промежуточного продукта	Продукт	1. Выход (%) 2. МН ⁺
378.25	11.10	87.1		1. 71% 2. 480,0
378.26	10.28	87.1		1. 60% 2. 449,9
378.27	11.11	88.4		1. 25% 2. 540,1 [M+N a ⁺]
378.28	10.36	87.1		1. 16% 2. 465,0
378.29	10.7	88.5		1. 46% 2. 440,4
378.30	10.9	88.4		1. 43% 2. 934,9 [димер p+1] ⁺
378.31	11.12	88.4		1. 48% 2. 464,0
378.32	10.35	87.1		1. 17% 2. 437

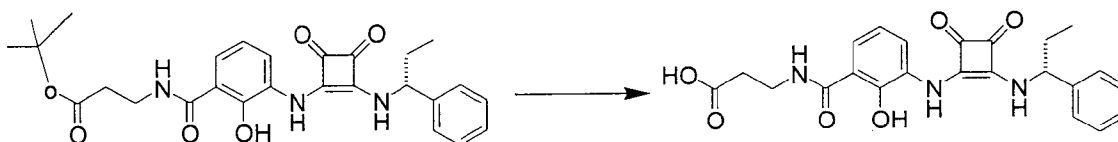
378.33	10.8	87.1		1. 10% 2. 481,9
378.34	11.13	87.1		1. 55% 2. 463,9
378.35	10.29	87.1		1. 34% 2. 471,9
378.36	10.48	87.1		1. 4% 2. 433,9
378.36	10.10	87.1		1. 85% 2. 451,9
378.37	10.31	87.1		1. 36% 2. 423,8
378.38	10.17	87.1		1. 85% 2. 521,1
378.39	10.32	87.1		1. 63% 2. 409,9
378.40		87.1		1. 44% 2. 323,1
378.41	10.33	87.1		1. 20% 2. 486,0
378.42	10.13	87.1		1. 47% 2. 520,1
378.43	10.34	87.1		1. 18% 2. 449,9

378.44	11.14	87.1		1. 13% 2. 424,0
378.45	2.13	87.1		1. 13% 2. 423,8
378.46	12.1	87.1		1. 51% 2. 487.1
378.47	10.38	88.4		1. 72% 2. 437.7
378.48	11.15	87.1		1. 29% 2. 477,9
378.49	10.14	87.1		1. 61% 2. 560,2
378.50	11.18	87.1		1. 25% 2. 480,0
378.51	10.18	87.1		1. 51% 2. 466,0
378.52	12.2	87.1		1. 32% 2. 380,9
378.53	10.19	87.1		1. 14% 2. 461,4
378.54	11.1	87.1		1. 41% 2. 463,9
378.55	11.2	87.1		1. 5% 2. 409,9

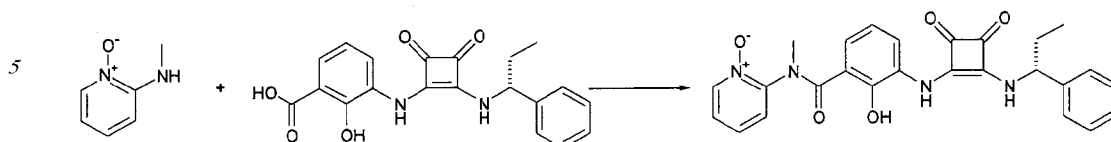
378.56	10.20	87.1		1. 70% 2. 478,1
378.57	10.49	87.1		1. 17% 2. 421,9
378.58	10.15	87.1		1. 51% 2. 582,1
378.59	10.46	87.1		1. 18% 2. 477,9
378.60	11.16	88.4		1. 54% 2. 455,1
378.61	10.21	87.1		1. 84% 2. 485,9
378.62	10.40	87.1		1. 4% 2. 506,1
378.65	2.8	87.1		1. 34% 2. 480
378.66	10.22	87.1		1. 16% 2. 486,0
378.67	2.10	87.1		1. 44% 2. 545
378.68	10.23	87.1		1. 26% 2. 493,9
378.69	2.14	87.1		1. 60% 2. 437,9

378.70	10.24	87.1		1. 64% 2. 469,9
378.71	10.18	88.4		1. 64% 2. 471,1
378.72	10.39	88.4		1. 41% 2. 451,7
378.73	10.30	87.1		1. 60% 2. 464,0
378.74	10.25	87.1		1. 63% 2. 470,1
378.75	10.26	87.1		1. 10% 2. 448,0
378.76	10.50	87.1		1. 5% 2. 477,0
378.77	10.42	88.4		1. 57% 2. 467,7
378.78	11.17	87.1		1. 75% 2. 478,0
378.79	2.9	87.1		1. 21% 2. 561
378.80	10.43	87.1		1. 69% 2. 437,9
378.81	10.41	87.1		1. 3% 2. 436,0

378.82	10.44	87.1		1. 90% 2. 454,0
378.83	10.13	88.4		1. 29% 2. 524,1
378.84	10.45	88.4		1. 46% 2. 511,7
378.86	10.37	87.1		1. 53% 2. 452,0
378.88	10.47	87.1		1. 61% 2. 506,1
378.89	10.16	87.1		1. 30% 2. 568,1

ПРИМЕР 378.90

Соединение, полученное выше в Примере получения 378.68, перемешивают с 4 N HCl/диоксан и получают продукт (23 %, МН⁺ = 437.9).

ПРИМЕР 378.91

10 С использованием методики, приведенной в Примере получения 2, стадия А, но с использованием Примера получения 2.16 и Примера получения 2.15, получают искомое соединение (20 %, $MH^+ = 472,9$).

15 ПРИМЕРЫ 379 - 393

20 По методике, приведенной в Примере 210, но с использованием амина, полученного в указанном Примере получения, и этоксискваратного промежуточного продукта, полученного в Примере получения 87, получают следующие циклобутендионы.

25

Пример	Анилин	Продукт	1. Выход (%) 2. (MH^+)
379	109		1. 29% 2. 436,0
380	105		1. 6,3% 2. 550,0

30

35

40

45

50

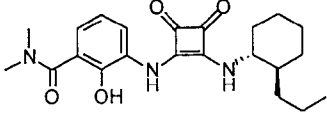
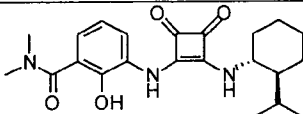
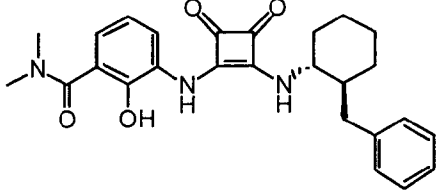
381	106		1. 12% 2. 557,0
382	107		1. 8,6% 2. 573,0
383	143		1. 3,2% 2. 497,0
384	135		1. 36% 2. 529,0
385	130		1. 33% 2. 506,1
387	145		1. 27% 2. 449,1
388	140		1. 25% 2. 477,0

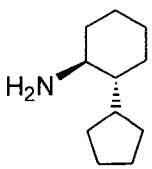
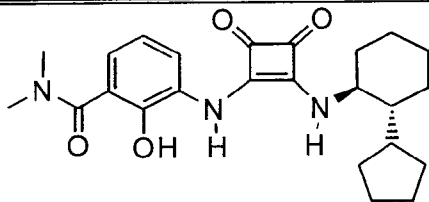
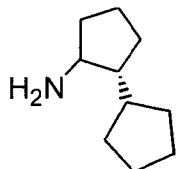
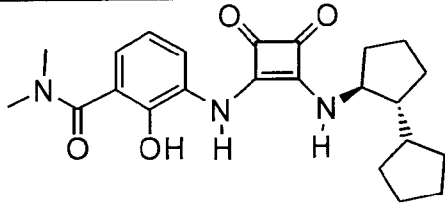
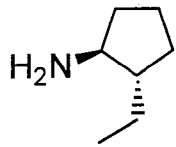
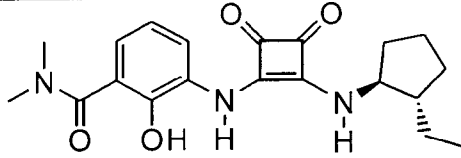
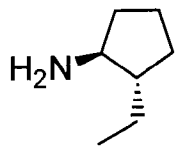
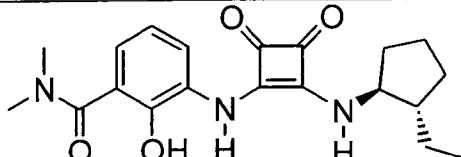
389	98		1. 66% 2. 542,1
390	96		1. 60% 2. 545,0
391	97		1. 66% 2. 540,1
392	100		1. 47% 2. 512,1
393	99		1. 60% 2. 528,1

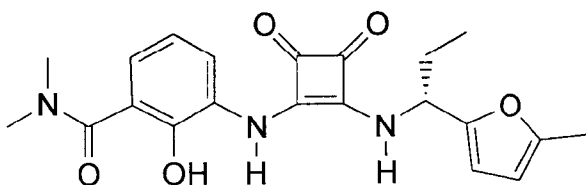
ПРИМЕРЫ 394 - 404.4

По методике, приведенной в Примере 261, но с использованием аминов, полученных в Примерах получения, указанных в приведенной ниже таблице, и производного циклобутендиона, полученного в Примере получения 19, получают следующие циклобутендионы в виде рацемических смесей.

Пример	Пример получения аминa	Продукт	1. Выход (%) 2. МН ⁺ 3. т. пл. (°C)
394	147		1. 64% 2. 358,1 3. 137
395	148		1. 23% 2. 372,1 3. 126
396	149		1. 94% 2. 386,1 3. 108
397	150		1. 86% 2. 386,1 3. 134
398	146		1. 87% 2. 420,1 3. 136
399	151		1. 84% 2. 434,1 3. 129
400	152		1. 90% 2. 372,1 3. 154
401	153		1. 86% 2. 386,1 3. 156

402	154		1. 90% 2. 400,1 3. 153
403	155		1. 91 2. 400,1 3. 153
404	156		1. 83% 2. 448,1 3. 138

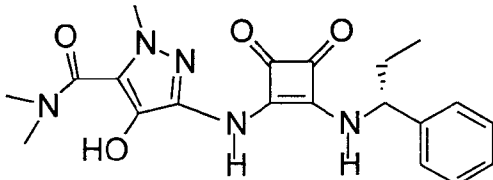
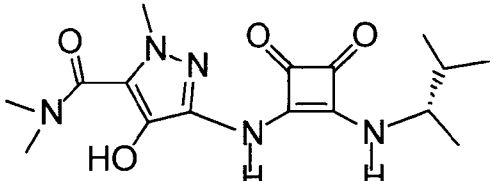
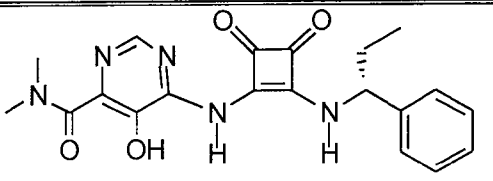
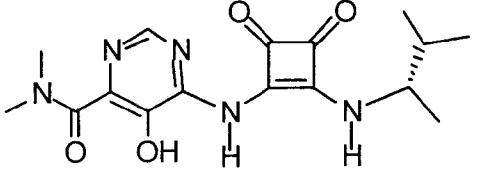
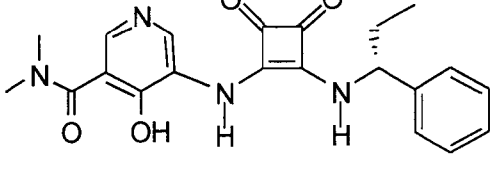
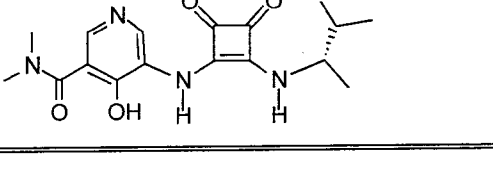
404.1	156.2 		1. 30% 2. 426,1 3. 132
404.2	156.1 		1. 74% 2. 412,1 3. 127
404.3	156.11  изомер А	 изомер А	1. 73,4% 2. 372,1 3. 128
404.4	156.11  изомер В	 изомер В	1. 72% 2. 372,1 3. 128

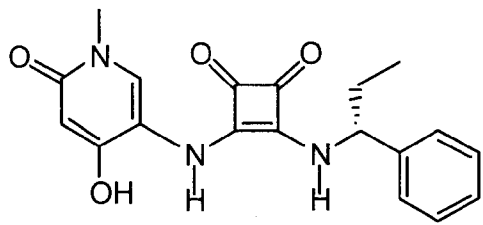
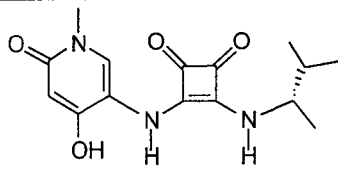
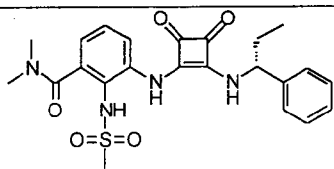
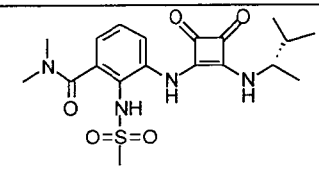
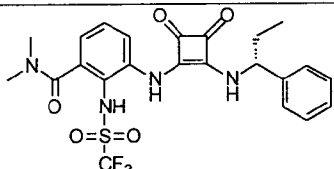
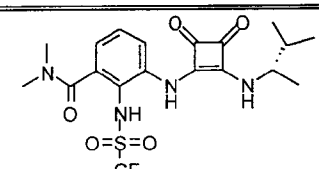
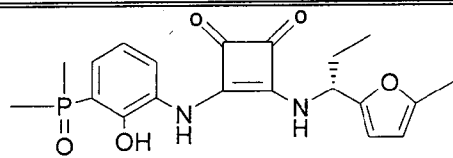
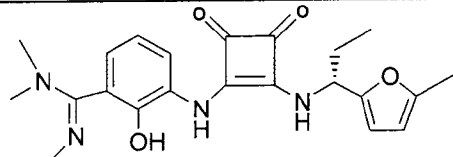
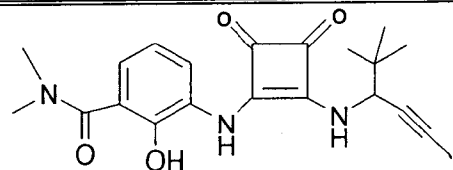
ПРИМЕР 405

К раствору амина, полученного в Примере получения 75.1 (11,3 г), в EtOH (100 мл) при комнатной температуре одной порцией прибавляют продукт, полученный в Примере получения 19 (16,4 г). Полученную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, а затем концентрируют при пониженном давлении. Неочищенный остаток повторно растворяют в CH_2Cl_2 (80 мл) и промывают с помощью 10 % KH_2PO_4 (120 мл). Образовавшийся твердый осадок фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме. Остаток перекристаллизовывают из смеси метанол-метиленхлорид и получают твердое вещество кремового цвета (16 г, выход 75 %). (Температура плавления 105 - 108 °C, Mn^+ 398,1).

ПРИМЕРЫ 1101 - 1112.10

Если следовать методике, приведенной в Примере 210, но с использованием этоксискварата, полученного в указанном Примере получения, и аминов, полученных в Примере получения, указанном в приведенной ниже таблице, можно получить следующие циклобутендионы.

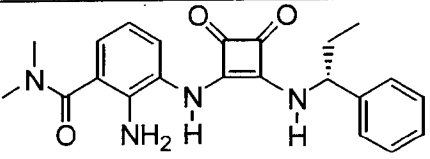
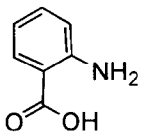
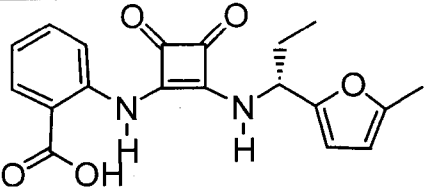
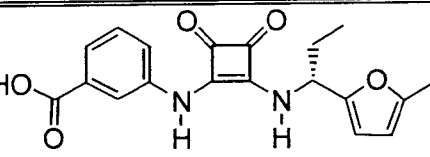
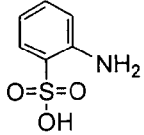
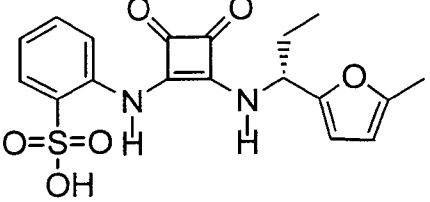
Пример	Пример получения амина	Пример получения скварата	Продукт
1101	15	87	
1102	15	88	
1103	16	87	
1104	16	88	
1105	17	87	
1106	17	88	

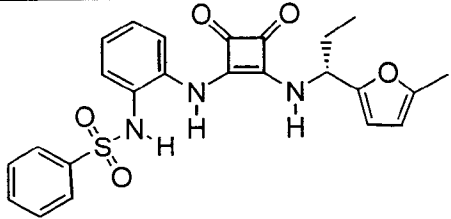
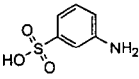
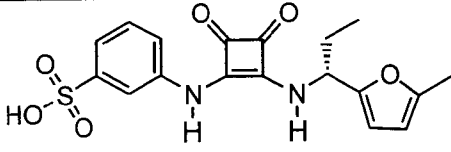
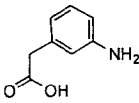
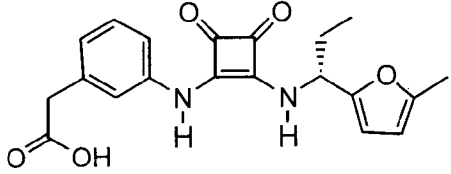
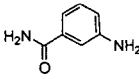
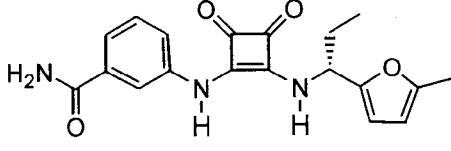
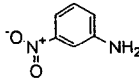
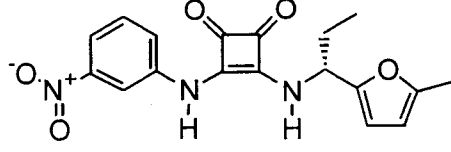
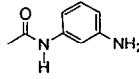
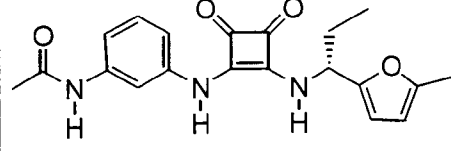
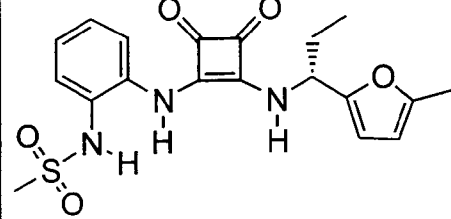
1107	18	87	
1108	18	88	
1109	157	87	
1110	157	88	
1111	158	87	
1112	158	88	
1112.1	500.3 или 500.4	88.1	
1112.2	500.1 или 500.2	88.1	
1112.3	500.5	19	

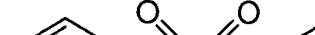
1112.4	75.9	23.11	
1112.5	10.19	88.4	
1112.6	75.44	23.14	
1112.7	75.49	23.14	
1112.8	75.50	23.14	
1112.9	75.44	500.6	
1112.10	75.49	500.6	

ПРИМЕРЫ 1120.1 - 1120.12

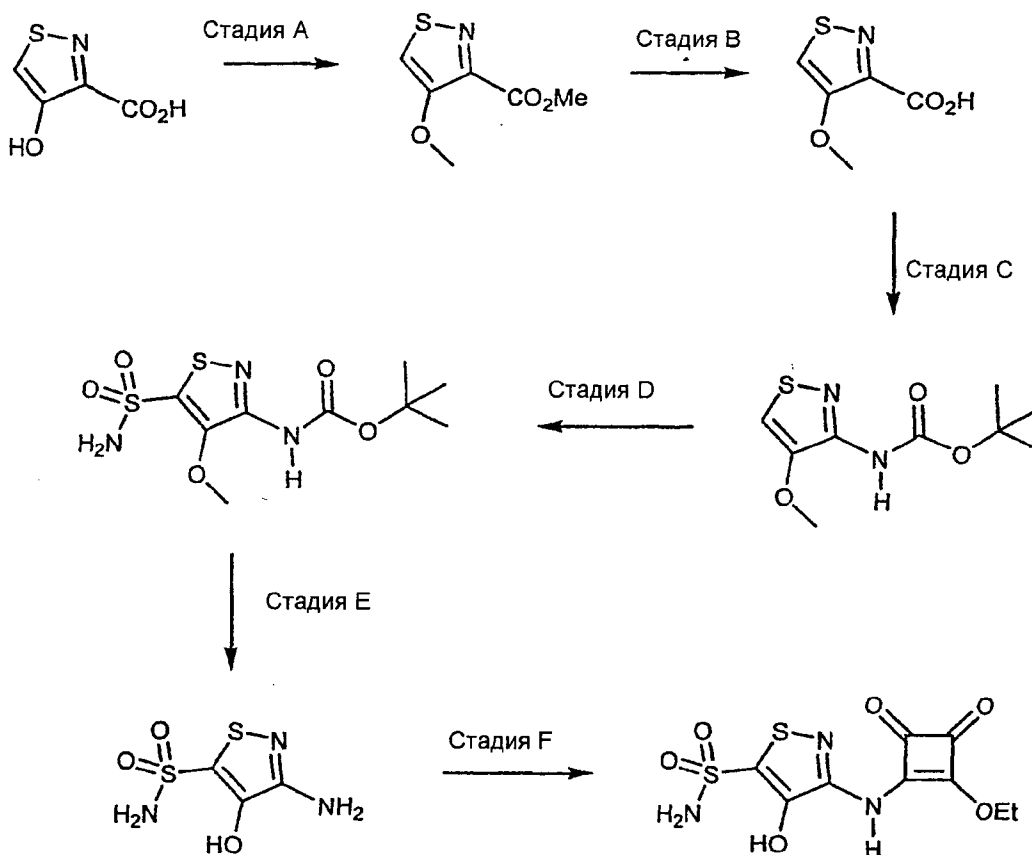
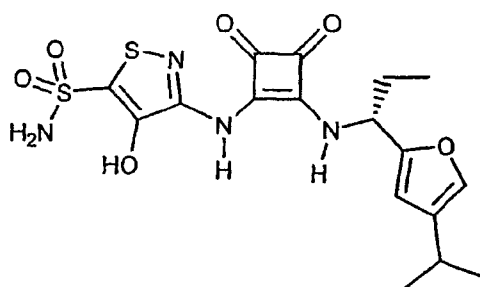
По методике, приведенной в Примере 210, но с использованием амина, полученного в указанном Примере получения, и этоксискваратного промежуточного продукта, полученного в указанном Примере получения, получают следующие циклобутендионы.

Пример	Пример получения амина	Пример получения скварата	Продукт	1. Выход (%) 2. МН ⁺ 3. т. пл. (°C)
1120.1	156.16	87		1. 9% 2. 393,1 3. 154 - 158
1120.2		88.1		1. 55% 2. 355, 1 3. 199 - 201
1120.3	156.12	88.1		1. 37% 2. 355, 1 3. 210 - 213
1120.4		88.1		1. 30% 2. 391, 1 3. 70 - 73

1120.5	156.14	88.1		1. 73% 2. 466 3. 105 - 108
1120.6		88.1		1. 21% 2. 391 3. 79 - 82
1120.7		88.1		1. 15% 2. 369 3. 167 - 170
1120.8		88.1		1. 47% 2. 354 3. 121 - 124
1120.9		88.1		1. 15% 2. 356 3. 200 - 202
1120.10		88.1		1. 25% 2. 468 3. 154 - 156
1120.11	156.13	88.1		1. 57% 2. 404 3. 92 - 94

1120.12	156.15	88.1		1. 61% 2. 351 3. 155 - 157
---------	--------	------	--	-------------------------------------

ПРИМЕР 1125



Стадия А

Если используют методику, аналогичную применявшейся в Примере получения 13.3, стадия В, но с использованием гидроксикислоты, описанной в *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 6 (9), 1996, 1043, то получают искомое метоксисоединение.

Стадия В

Если используют методику, аналогичную применявшейся в Примере получения 13.19, стадия В, но с использованием продукта, полученного на стадии А выше, то получают искомое соединение.

Стадия С

Если используют методику, аналогичную применявшейся в *Synth. Commun.* 1980, 10, р. 107, но с использованием продукта, полученного на стадии В выше, и трет-бутанола, то получают искомое соединение.

Стадия D

Если используют методику, аналогичную применявшейся в *Synthesis*, 1986, 1031, но с использованием продукта, полученного на стадии С выше, то получают искомый сульфонамид.

Стадия Е

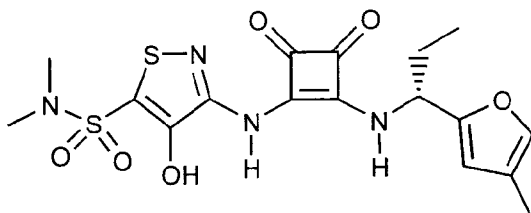
Если используют методику, аналогичную применявшейся в Примере получения 13.19, стадия Е, но с использованием продукта, полученного на стадии D выше, то получают искомое соединение.

Стадия F

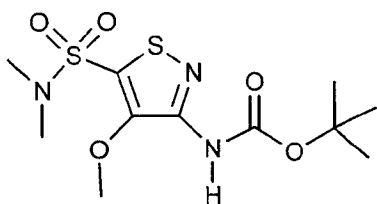
Если используют методику, аналогичную применявшейся в Примере получения 19, но с использованием продукта, полученного на стадии Е выше и прибавляют карбонат калия в качестве основания, то получают искомое соединение.

Стадия G

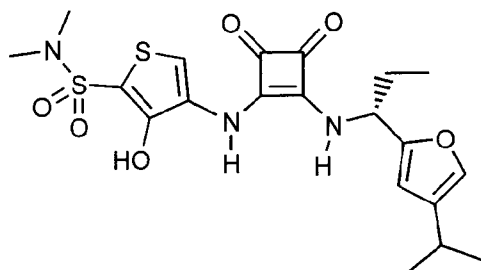
Если используют методику, описанную в Примере 210, но с использованием продукта, полученного на стадии F выше, и амина, полученного в Примере

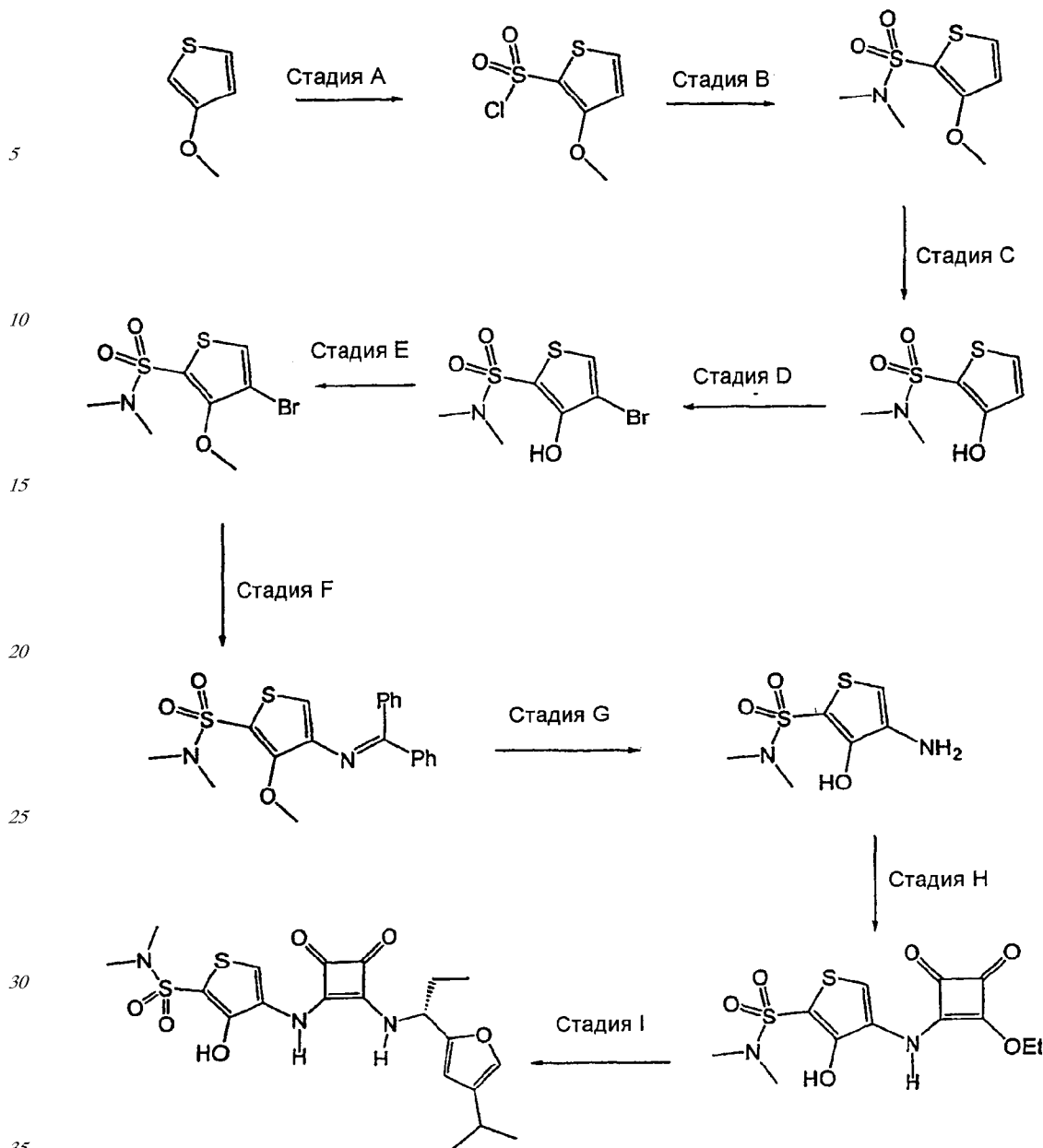
ПРИМЕР 1130Стадия A

Если продукт, полученный на стадии C Примера 1125, обрабатывают с помощью BuLi (2,2 экв.) в THF а затем останавливают реакцию с помощью N,N,-диметилсульфамойлхлорида (1.1 экв.), то получают

Стадия B

Если используют продукт, полученный на стадии A выше, и осуществляют стадии E, F и G Примера 1125, но с использованием амина, полученного в Примере получения 75.49 на стадии G, то получают искомое соединение.

ПРИМЕР 1131



Стадия А

40 К раствору 3-метокситиофена (3 г) в дихлорметане (175 мл) при -78°C по каплям прибавляют хлорсульфоновую кислоту (8,5 мл). Смесь перемешивают в течение 15 мин при -78°C и 1,5 ч при комнатной температуре. Затем смесь

45 осторожно выливают в измельченный лед и экстрагируют с помощью дихлорметана. Экстракты промывают рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют через слой силикагеля толщиной в 1 дюйм. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая искомое соединение (4,2 г).

50

Стадия В

Продукт, полученный на стадии А выше (4,5 г), растворяют в дихлорметане (140 мл) и прибавляют триэтиламин (8,8 мл) а затем диэтиламин в THF (2 М, 21 мл).
5 Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывают рассолом, насыщенным раствором бикарбоната (водный раствор) и повторно рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют через
10 слой силикагеля толщиной в 1 дюйм. Фильтрат концентрируют в вакууме, получая искомое соединение (4,4 г).

Стадия С

15 Продукт, полученный на стадии В выше (4,3 г), растворяют в дихлорметане (125 мл) и охлаждают в бане с температурой -78 °С. Прибавляют раствор трибромида бора (1,0 М в дихлорметане, 24,3 мл). Смесь перемешивают в
20 течение 4 ч и при этом температуру медленно повышают от -78 °С до 10 °С. Прибавляют H₂O, эти два слоя разделяют и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические слои и экстракты промывают
25 рассолом, сушат над сульфатом магния, фильтруют и концентрируют в вакууме и получают 3,96 г искомого гидроксисоединения.

Стадия D

30 Продукт, полученный на стадии С выше (3,96 г) растворяют в 125 мл дихлорметана и прибавляют карбонат калия (6,6 г) а затем бром (2 мл). Смесь перемешивают в течение 5 ч при комнатной температуре, реакцию
35 останавливают с помощью 100 мл H₂O. Значение рН водной смеси доводят до ~ 5 с помощью 0,5 н водного раствора хлористого водорода и экстрагируют с помощью дихлорметана. Экстракты промывают рассолом, сушат над сульфатом
40 натрия и фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают 4,2 г искомого бромированного соединения.

Стадия Е

45 Продукт, полученный на стадии D (4,2 г), растворяют в 100 мл ацетона и прибавляют карбонат калия (10 г) а затем йодметан (9 мл). Смесь кипятят с
50

обратным холодильником в течение 3,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтруют через слой целита. Фильтрат концентрируют в вакууме с получением темно-коричневого остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии на колонке, элюируя с помощью дихлорметана-гексаны (1 : 1, об./об.), и получают 2,7 г искомого продукта.

Стадия F

Продукт, полученный на стадии E (2,7 г), превращают в искомый имин (3 г) по методике, аналогичной использованной в Примере получения 13.19, стадия D.

Стадия G

Имин, полученный на стадии F (3 г), растворяют в 80 мл дихлорметана и охлаждают в бане с температурой -78 °C. По каплям прибавляют раствор трибромида бора (1,0 М в дихлорметане, 9,2 мл). Смесь перемешивают в течение 4,25 ч при температуре от -78 °C до 5 °C. Прибавляют H₂O (50 мл) и слои разделяют. Водный слой экстрагируют с помощью дихлорметана.

Органический слой и экстракты смешивают, промывают рассолом и концентрируют с получением маслообразного остатка. Остаток растворяют в 80 мл метанола, перемешивают с ацетатом натрия (1,5 г) и гидроксиламингидрохлоридом (0,95 г) при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выливают в водную смесь гидроксида натрия (1,0 М водный раствор, 50 мл) и эфира (100 мл). Эти два слоя разделяют. Водный слой трижды промывают эфиром. Объединенные эфирные промывочные растворы один раз повторно экстрагируют с помощью H₂O. Водные слои смешивают, один раз промывают дихлорметаном, устанавливают pH ~ 6 с помощью 3,0 М и 0,5 М водных растворов хлористого водорода и экстрагируют дихлорметаном. Экстракт органических веществ смешивают, промывают рассолом, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме и получают 1,2 г искомого амина.

Стадия H

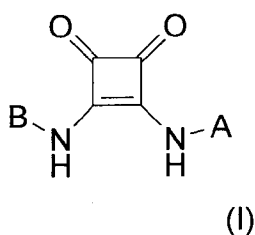
Продукт, полученный на стадии F (122 мг), перемешивают с диэтоксискваратом (0,25 мл) и карбонатом калия (75 мг) в 5 мл этанола при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь разбавляют дихлорметаном, фильтруют через слой целита

и концентрируют с получением маслообразного остатка, который разделяют с помощью препаративной ТСХ (CH_2Cl_2 -MeOH = 15 : 1, об./об.) и получают 91 мг искомого продукта.

Стадия I

По методике, приведенной в Примере 210, и с использованием амина, полученного в Примере получения 75.9, продукт (43 мг), полученный на стадии Н, превращают в искомое соединение (20 мг).

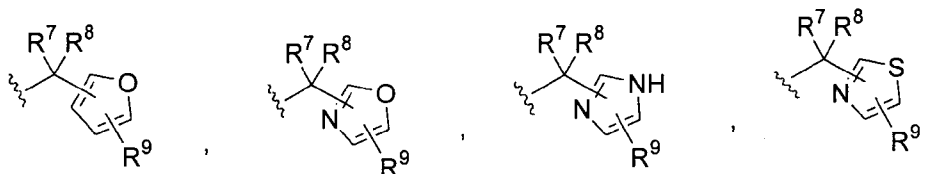
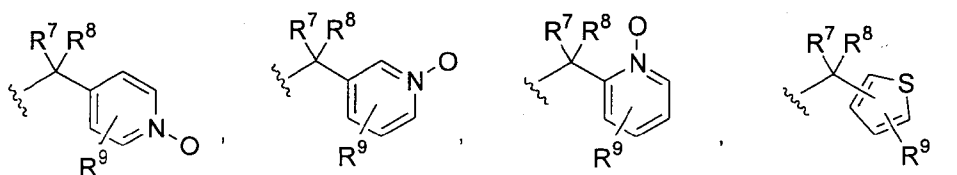
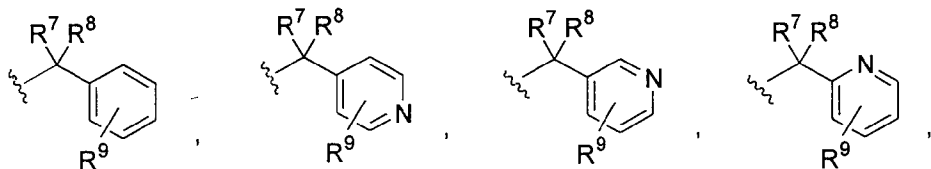
Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы (I):

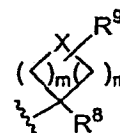
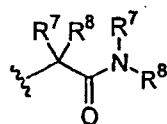


его пролекарственной форме или фармацевтически приемлемой соли или сольвату соединения или указанной пролекарственной формы;

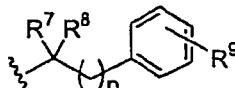
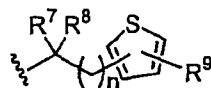
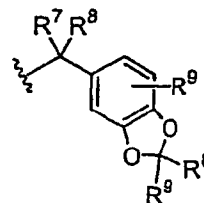
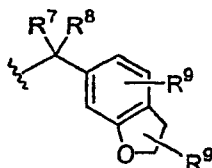
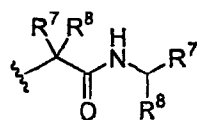
где

A выбран из группы, включающей:

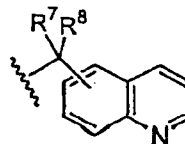
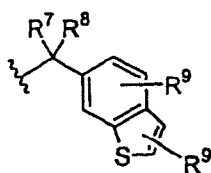
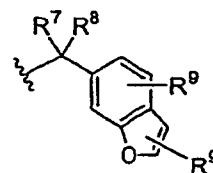
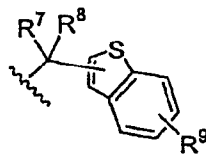
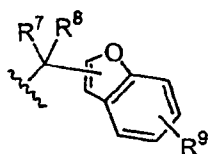
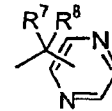
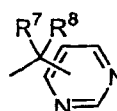
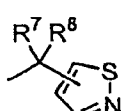
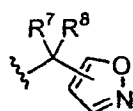
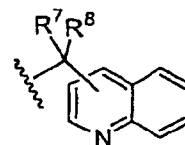
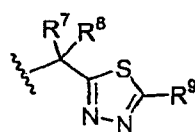
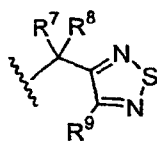
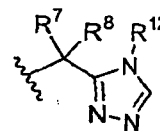
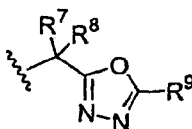
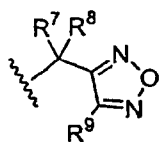




$m = 1 - 5$
 $n = 0 - 4$
 $X = C, O, N, S$



$n = 0 - 6$



и

где,

R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы,
 5 включающей H; необязательно замещенный или незамещенный алкил, арил,
 гетероарил, ариалкил, гетероариалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил,
 CO_2R^{13} , $CONR^{13}R^{14}$, фторалкил, алкинил, алкенил, алкинилалкил, алкенилалкил
 10 и циклоалкенил,

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

- 15 а) цианогруппу;
- б) CO_2R^7 ;
- в) $CONR^7R^8$;
- г) $SO_2NR^7R^8$,
- 20 е) SO_2R^7 ;
- ф) NO_2 ;
- г) CF_3 ;
- 25 х) $-OR^7$;
- и) $-NR^7R^8$;
- ж) $-O(C=O)R^7$;
- 30 к) $-O(C=O)NR^7R^8$, и
- л) галоген;

R^9 выбран из одной или большего количества групп, включающих группы:

- 35 а) R^7 ;
- б) R^8 ;
- в) галоген;
- 40 г) $-CF_3$;
- д) $-COR^7$;
- е) $-OR^7$;
- 45 ж) $-NR^7R^8$;
- з) $-NO_2$;
- и) $-CN$;

j) $-\text{SO}_2\text{R}^7$;

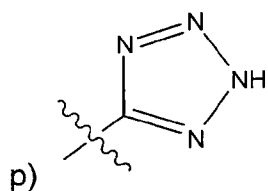
k) $-\text{SO}_2\text{NR}^7\text{R}^8$;

l) $-\text{NR}^7\text{COR}^8$;

m) $-\text{CONR}^7\text{R}^8$;

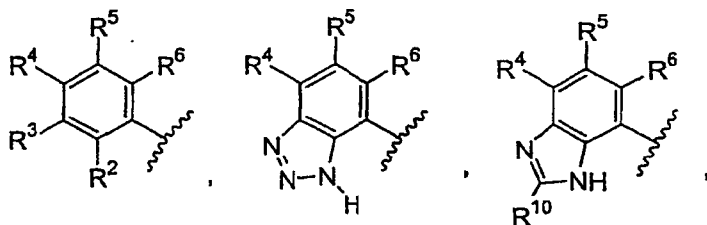
n) $-\text{NR}^7\text{CO}_2\text{R}^8$;

o) CO_2R^7 , и

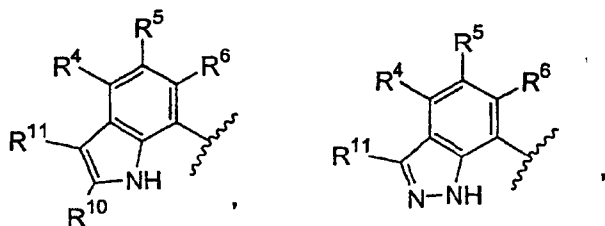


В означает необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу, выбранную из группы, включающей:

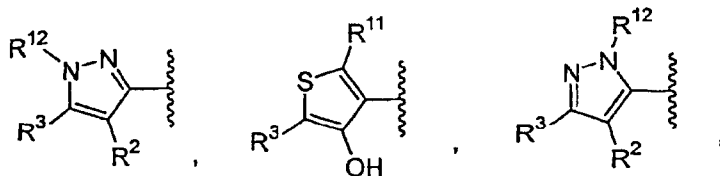
5



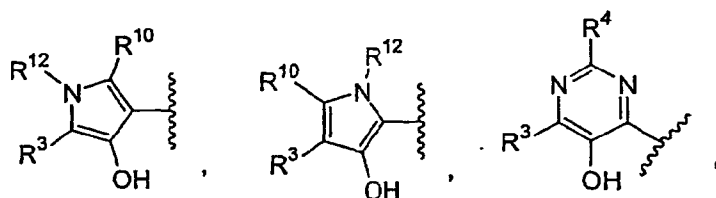
10



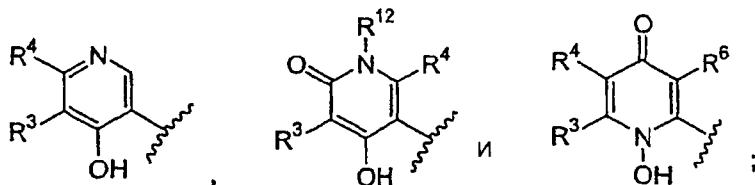
15



20



25



30

35

где,

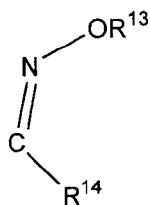
40

R^2 означает водород, OH, $C(O)OH$, SH, $SO_2NR^{13}R^{14}$, $NHC(O)R^{13}$, $NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $NHSO_2R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NHOR^{13}$, $C(O)NR^{13}OH$, $OC(O)R^{13}$ или необязательно замещенную циклическую или гетероциклическую кислотную функциональную группу, при условии, что, если R^2 означает $SO_2NR^{13}R^{14}$, то хотя бы один из R^{13} и R^{14} должен означать водород;

45

R^3 и R^4 независимо означают водород, галоген, алкил, алкоксил, OH, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $SO_{(t)}R^{13}$, $C(O)NR^{13}OR^{14}$,

50



, цианогруппу, необязательно замещенный арил или гетероарил, где заместители в необязательно замещенных группах могут быть выбраны из числа одной или большего количества групп R^9 .

R^5 и R^6 независимо означают водород, галоген, алкил, алкоксил, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , C(O)R^{13} , C(O)OR^{13} , $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$, цианогруппу или необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу, где заместители в необязательно замещенных группах могут быть выбраны из числа одной или большего количества групп R^9 .

R^{10} и R^{11} независимо означают водород, галоген, CF_3 , OCF_3 , $\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NR}^{13}\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, OH , C(O)OR^{13} , SH , $\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, SO_2R^{13} , NHC(O)R^{13} , $\text{NHSO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{NHSO}_2\text{R}^{13}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{R}^{14}$, $\text{C(O)NR}^{13}\text{OR}^{14}$, OC(O)R^{13} или цианогруппу.

R^{12} означает водород, OC(O)R^{13} , или необязательно замещенную арильную, гетероарильную, арилалкильную, циклоалкильную, алкильную, циклоалкилалкильную или гетероарилалкильную группу;

R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H; необязательно замещенный или незамещенный алкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фторалкил, или

R^{13} и R^{14} совместно образуют необязательно замещенное 3- - 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из группы, включающей O, S и N, и где заместители в необязательно замещенных группах могут быть выбраны из числа одной или большего количества групп R^9 ; и

t равно 1 или 2.

Приведенные ниже определения относятся к формуле I, которая непосредственно предшествует этим определениям.

Эти определения применимы независимо от того, используется ли термин сам по себе или в комбинации с другими терминами. Следовательно, термин "алкил" относится к "алкилу", а также к "алкильному" фрагменту "алкоксила" и т. п.

Если какой-либо заместитель (например, арил, R^2) в каком-либо компоненте встречается более одного раза, то в каждом случае его определение не зависит от его определения в любых других случаях. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных разрешаются только если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

"Алкил" означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода. Если количество атомов углерода не указано, то подразумевается от 1 до 20 атомов углерода.

Термин "галоген" или "галогено" включает фтор, хлор, бром и йод.

Термин "фторалкил" означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную цепь, содержащую указанное количество атомов углерода, содержащую один или большее количество атомов фтора в качестве заместителей. Если количество атомов углерода не указано, то подразумевается от 1 до 20 атомов углерода.

"Арил" означает моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую одно или два ароматических кольца, включая (без наложения ограничений) фенил, нафтил, инденил, тетрагидронафтил, инданил антраценил, флуоренил и т. п. Арильная группа может быть незамещенной или содержать один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, включающей низший алкил, галоген, цианогруппу, нитрогруппу, галогеналкил, гидроксил, алкоксил,

карбоксил, карбоксиалкил, карбоксамидную группу, меркаптоил, сульфгидрил, аминогруппу, алкиламиногруппу, диалкиламиногруппу, сульфонил, сульфониламидогруппу, арил и гетероарил.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклическое кольцо" означает все неароматические гетероциклические кольца, состоящие из 3 - 7 атомов и содержащие 1 - 3 гетероатома, выбранные из группы, включающей N, O и S, такие как оксиран, оксетан, тетрагидрофуран, тетрагидропиран, пирролидин, пиперидин, пиперазин, тетрагидропиридин, тетрагидропиримидин, тетрагидротиофен, тетрагидротиопиран, морфолин, гидантоин, валеролактam, пирролидинон и т. п.

Термин "гетероциклическая кислотная функциональная группа" включает группы, такие как пиррольная, имидазольная, тиазольная, тетразольная и т. п.

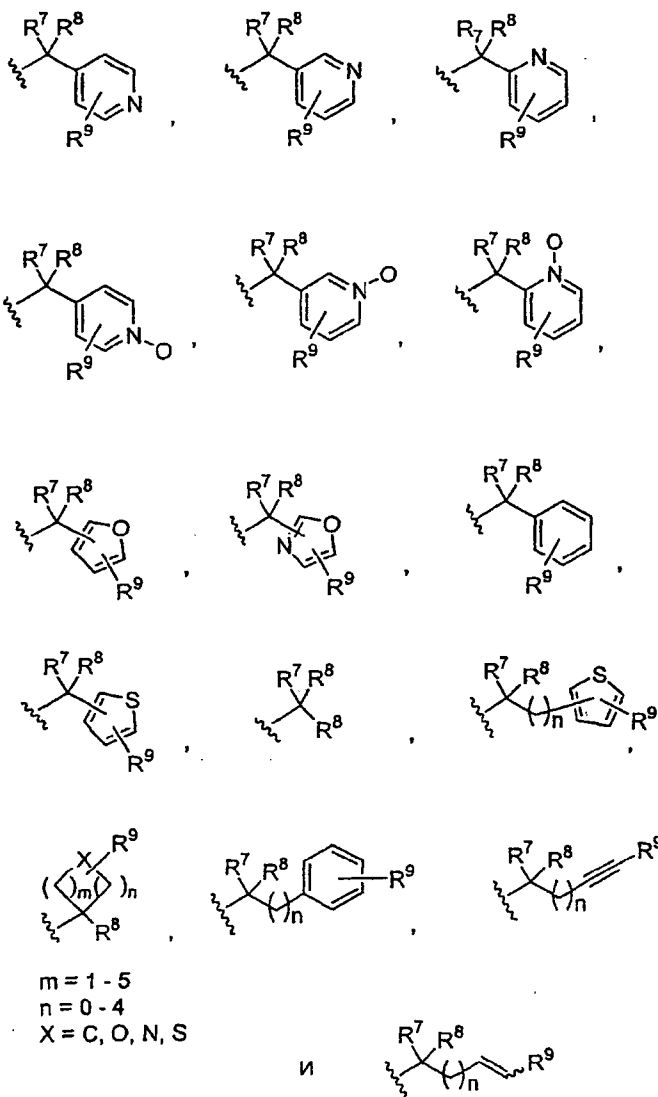
Термин "гетероарил" означает 5- или 10-членные одиночные или сконденсированные с бензольным циклом ароматические кольца, содержащие 1 - 3 гетероатома, выбранные из группы, включающей -O-, -S- и -N=, при условии, что в циклах не имеется соседних атомов кислорода и/или серы.

Гетероарильная группа может быть незамещенной или содержать один, два или три заместителя, независимо выбранные из группы, включающей низший алкил, галоген, циано-, нитрогруппу, галогеналкил, гидроксил, алкоксил, карбоксил, карбоксиалкил, карбоксамидную группу, сульфгидрил, амино-, алкиламино- и диалкиламиногруппу.

N-Оксиды могут образовываться по третичным атомам азота, содержащимся в заместителе R, или по атому =N-, содержащемуся в гетероарильном циклическом заместителе и они включены в число соединений формулы I.

Описанные ниже предпочтительные группы относятся к формуле I, которая непосредственно предшествует этим предпочтительным группам.

В предпочтительной группе соединений формулы I, А выбран из группы, включающей:



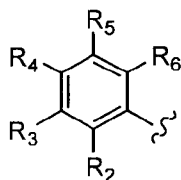
где

R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей алкил и циклоалкил, такой как, например, метил, этил, трет-бутил, изопропил и циклогексил, причем наиболее предпочтительными являются метил, этил, трет-бутил и изопропил, и

R^9 выбран из числа одного или большего количества фрагментов, выбранных из группы, включающей галоген (например, бром, фтор или хлор), CH_3 , CF_3 , цианогруппу, $-OCH_3$ и NO_2 ,

$n = 0 - 6$.

Предпочтительно, если В означает



где

R^2 выбран из группы, включающей OH , $NHC(O)R^{13}$ и $NHSO_2R^{13}$;

R^3 выбран из группы, включающей $SO_2NR^{13}R^{14}$, NO_2 , цианогруппу, $C(O)NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{13} ; и $C(O)OR^{13}$;

R^4 выбран из группы, включающей H , NO_2 , цианогруппу и CF_3 ;

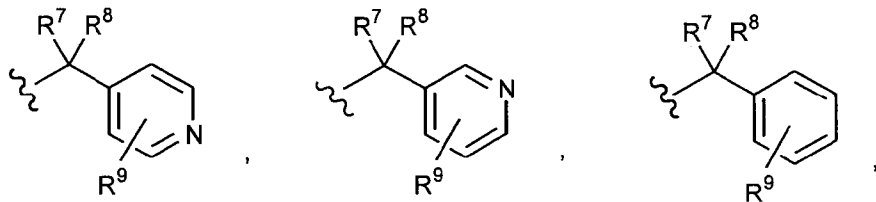
R^5 выбран из группы, включающей H , CF_3 , NO_2 , галоген и цианогруппу; и

R^6 выбран из группы, включающей H , алкил и CF_3 .

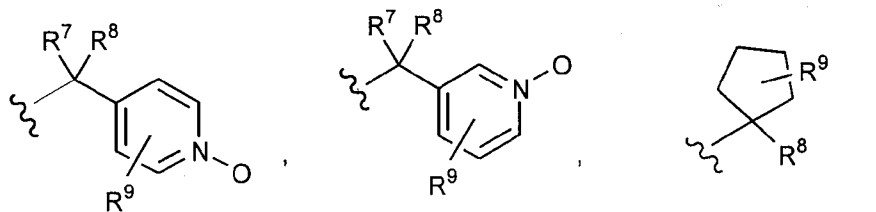
R^{13} и R^{14} are и независимо выбраны из группы, включающей метил, этил и изопропил или совместно R^{13} и R^{14} образуют 3- - 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из группы, включающей O , S и N , необязательно содержащее в качестве заместителей одну или большее количество групп R^9 .

Более предпочтительно, А выбран из группы, включающей:

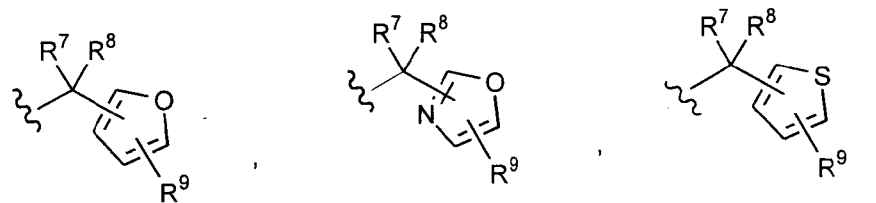
5



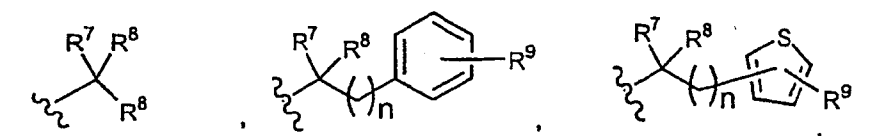
10



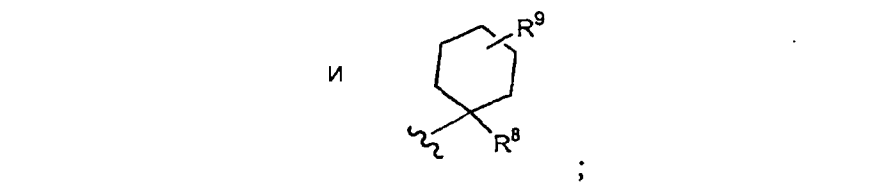
15



20



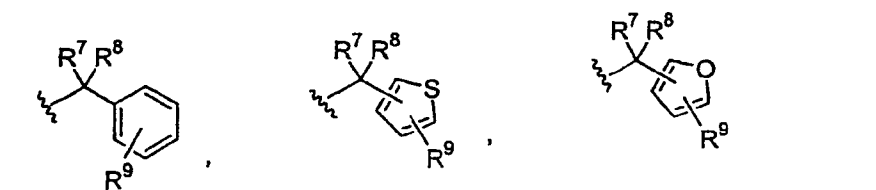
25



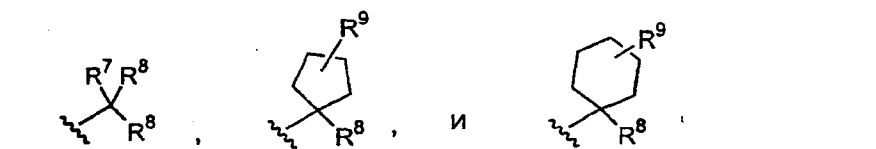
30

Наиболее предпочтительно, если А выбран из группы, включающей:

35



40



45

50

Наиболее предпочтительно, если в соединениях, соответствующих настоящему изобретению,

R^2 означает $-OH$;

R^3 означает $CONR^{13}R^{14}$;

R^4 означает H ;

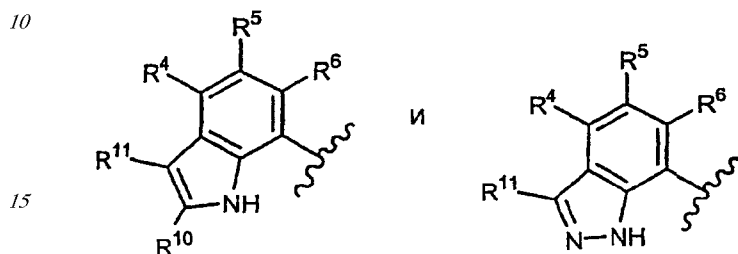
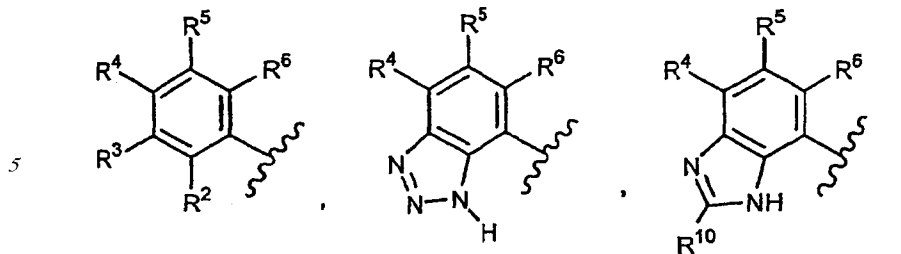
R^5 означает H или цианогруппу;

R^6 означает H или алкил;

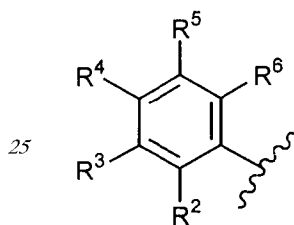
R^7 , R^8 независимо выбраны из группы, включающей H , метил, этил, изопропил и трет-бутил;

R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, включающей метил и этил.

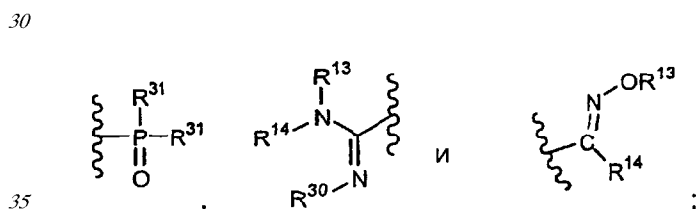
В одном варианте осуществления способов лечения, соответствующих настоящему изобретению, с использованием соединений формулы IA, или при использовании для изготовления лекарственного препарата с использованием соединений формулы IA, B выбран из группы, включающей:



20 при условии, что в группе В



R^3 не выбран из группы, включающей: $-C(O)NR^{13}R^{14}$,



и все остальные заместители являются такими, как определено для формулы IA.

40

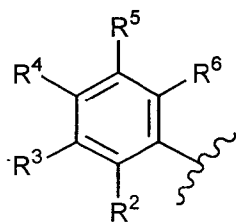
Ниже описаны дополнительные типичные варианты осуществления новых соединений, соответствующих настоящему изобретению. Для ссылок эти варианты осуществления пронумерованы.

45

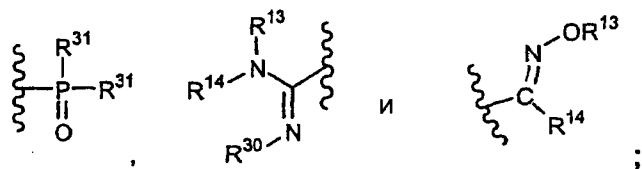
Вариант осуществления № 47 относится к соединениям формулы IA, где В выбран из группы, включающей:

50

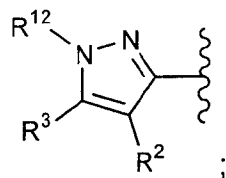
(1)



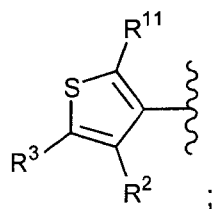
при условии, что для этой группы R^3 выбран из группы, включающей: -
 $C(O)NR^{13}R^{14}$,



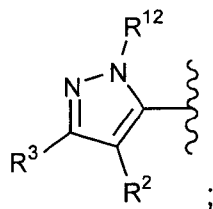
(2)



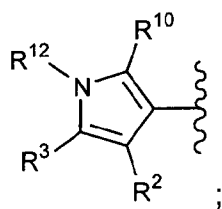
(3)



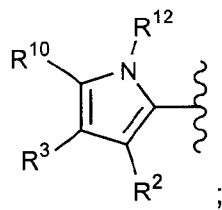
(4)



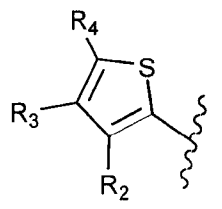
(5)



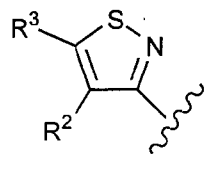
(6)



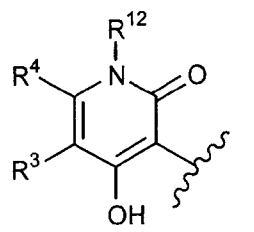
(7)



(8)

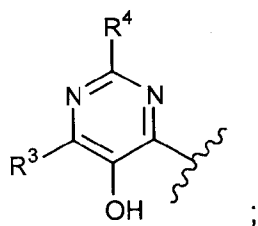


(9)



(10)

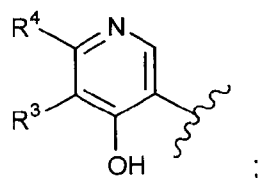
5



10

(12)

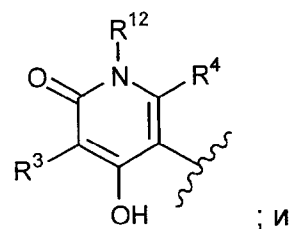
15



20

(13)

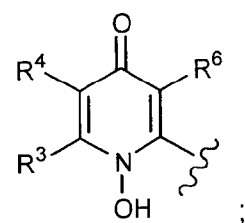
25



30

(14)

35



40

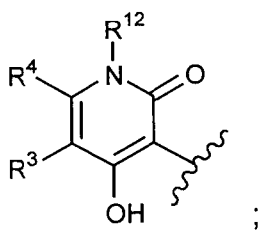
где все остальные заместители являются такими, как определено для формулы IA.

45

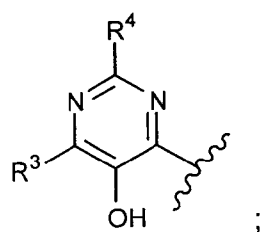
Вариант осуществления № 48 относится к соединениям формулы IA, где B выбран из группы, включающей:

50

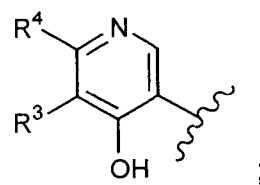
(1)



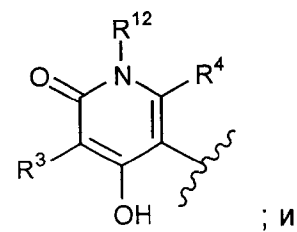
(2)



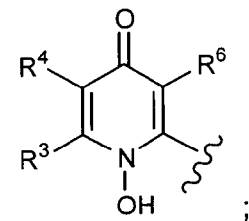
(3)



(4)

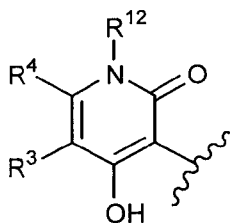


(5)



где все заместители являются такими, как определено для формулы IA.

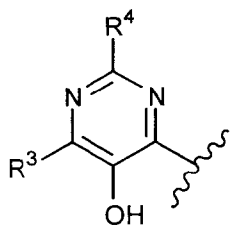
Вариант осуществления № 49 относится к соединениям формулы IA, где В выбран из группы, включающей:



где все заместители являются такими, как определено для формулы IA.

15

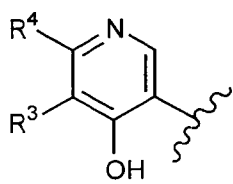
Вариант осуществления № 50 относится к соединениям формулы IA, где В выбран из группы, включающей:



где все заместители являются такими, как определено для формулы IA.

30

Вариант осуществления № 51 относится к соединениям формулы IA, где В выбран из группы, включающей:

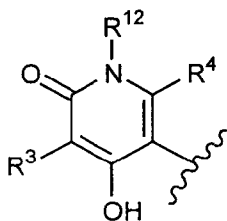


где все заместители являются такими, как определено для формулы IA.

45

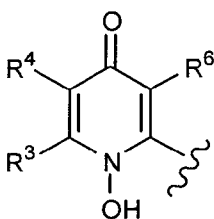
Вариант осуществления № 52 относится к соединениям формулы IA, где В выбран из группы, включающей:

50



10 где все заместители являются такими, как определено для формулы IA.

Вариант осуществления № 53 относится к соединениям формулы IA, где B
выбран из группы, включающей:



25 где все заместители являются такими, как определено для формулы IA.

Вариант осуществления № 54 относится любому из вариантов осуществления
№№ от 48 до 53, в котором соединение формулы IA представляет собой
30 фармацевтически приемлемую соль.

Вариант осуществления № 55 относится любому из вариантов осуществления
35 №№ от 48 до 53, в котором соединение формулы IA представляет собой соль
натрия.

Вариант осуществления № 56 относится любому из вариантов осуществления
40 №№ от 48 до 53, в котором соединение формулы IA представляет собой соль
кальция.

Вариант осуществления № 57 относится к фармацевтической композиции,
45 включающей хотя бы одно (например, от 1 до 3, обычно 1) соединение формулы

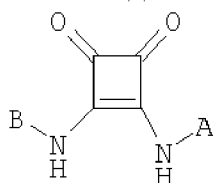
IA, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 48 до 53, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Вариант осуществления № 58 относится к способу лечения любого из описанных выше заболеваний, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества (например, эффективного с терапевтической точки зрения количества) соединения формулы I, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 48 до 53. Заболеваниями, указанными в этих вариантах осуществления, являются заболевания, описанные в способах лечения с использованием соединений формулы I.

Вариант осуществления № 59 относится к применению соединения формулы IA, как это описано в любом Варианте осуществления №№ от 48 до 53, для изготовления лекарственного препарата, предназначенного для лечения любого из описанных выше заболеваний. Заболеваниями, указанными в этих вариантах осуществления, являются заболевания, описанные в способах лечения с использованием соединений формулы I

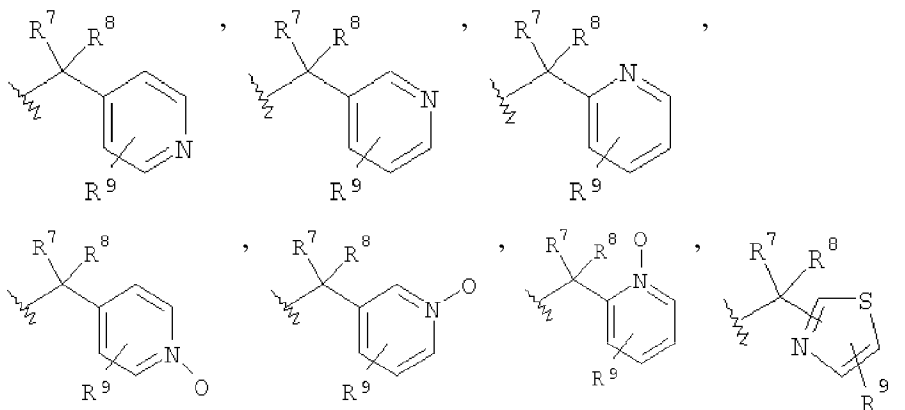
Формула изобретения

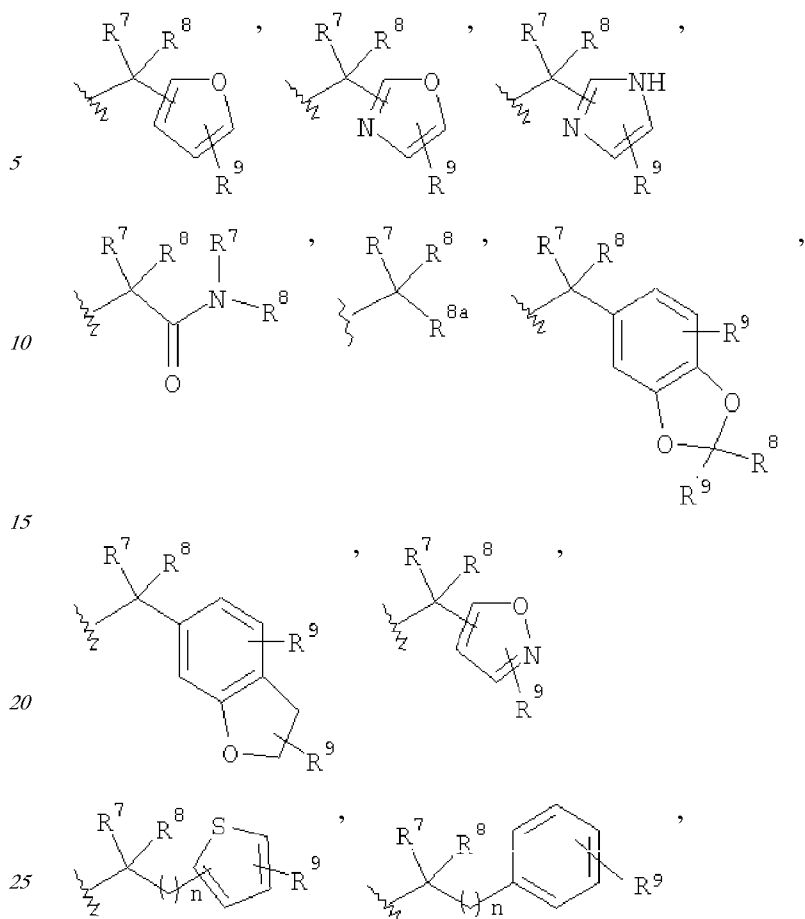
1. Соединение формулы



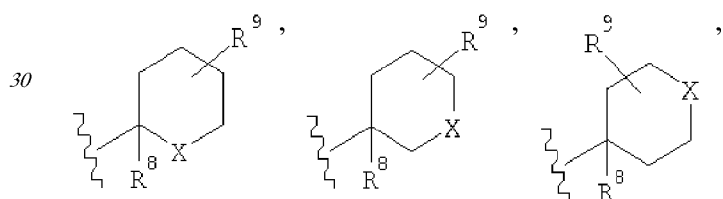
(I)

или его фармацевтически приемлемая соль, сольват или изомер, в котором A выбран из группы, включающей

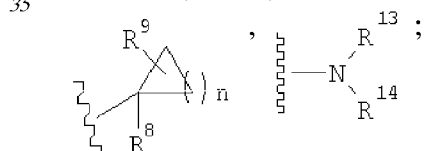




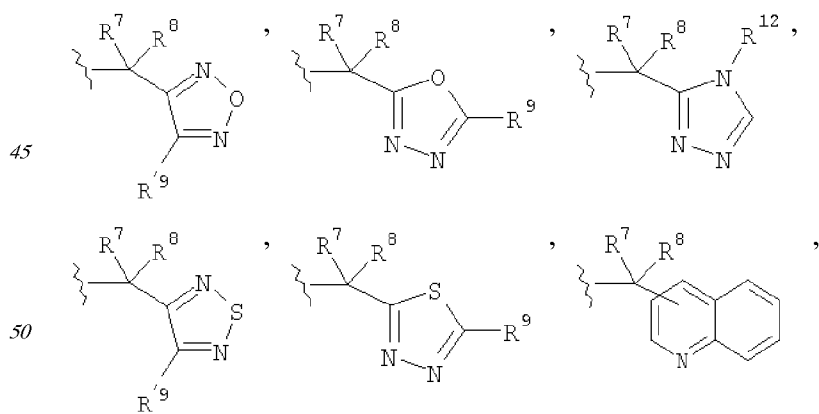
n=0-6

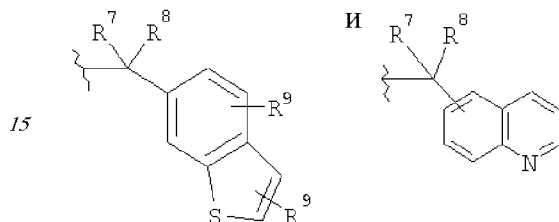
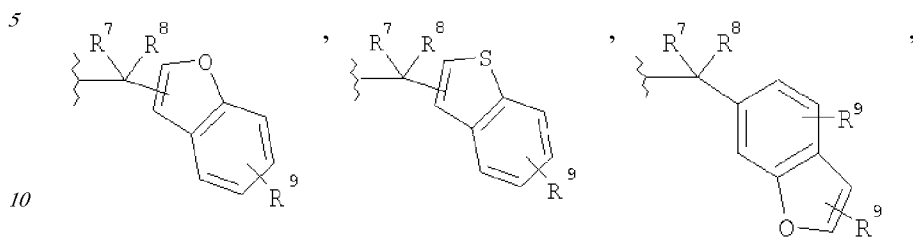
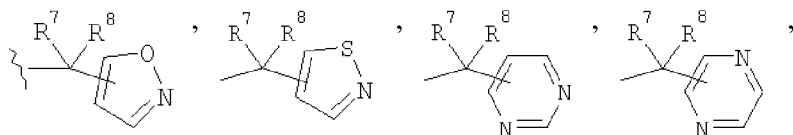


X=-O-, -NH-, -S-

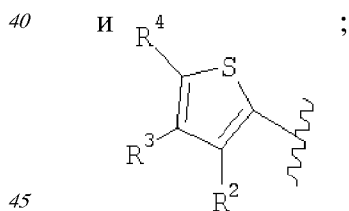
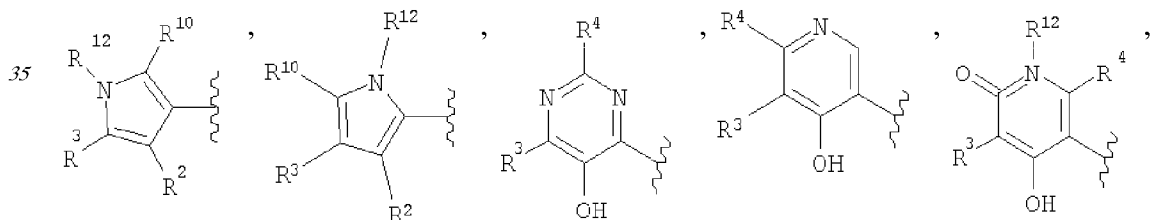
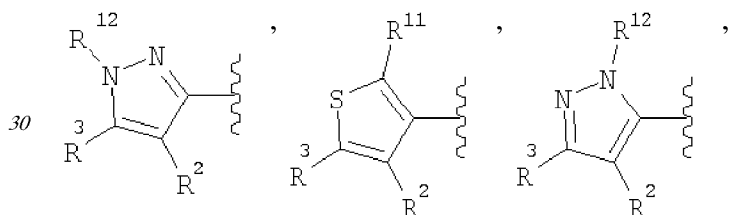
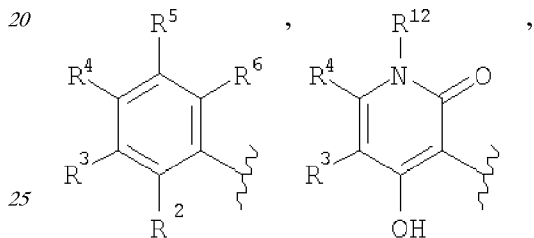


n=1-5

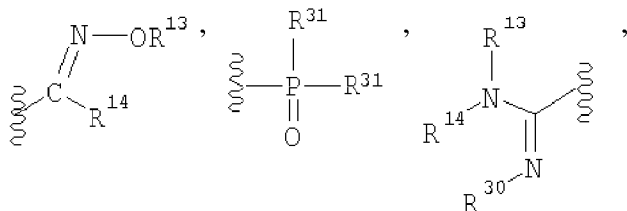




В выбран из группы, включающей



40 R^2 означает OH,
 R^3 означает $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$ и $-C(O)NR^{13}OR^{14}$;
 R^4 выбран из группы, включающей водород, цианогруппу, галоген, алкил,
 50 алкоксил, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$,
 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$,



-NHC(O)R¹⁷, незамещенную или замещенную арильную или незамещенную или замещенную гетероарильную группу, где заместители в замещенных R⁴ группах являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1-6 групп R⁹;

R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген, алкил, алкоксил, -CF₃, -OCF₃, -NO₂, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NR¹³R¹⁴, -SO_(t)NR¹³R¹⁴, -C(O)NR¹³OR¹⁴, цианогруппу, незамещенную или замещенную арильную или незамещенную или замещенную гетероарильную группу, где заместители в замещенных группах R⁵ и R⁶ являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1-6 групп R⁹;

R⁷ и R⁸ являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H, незамещенную или замещенную алкильную, незамещенную или замещенную арильную, незамещенную или замещенную гетероарильную, незамещенную или замещенную арилалкильную, незамещенную или замещенную гетероарилалкильную, незамещенную или замещенную циклоалкильную, незамещенную или замещенную циклоалкилалкильную, -CO₂R¹³, -CONR¹³R¹⁴, фторалкильную, алкинильную, алкенильную и циклоалкенильную группу, где заместители в замещенных группах R⁷ и R⁸ выбраны из группы, включающей

- a) H,
- b) галоген,
- c) -CF₃,
- d) -COR¹³,
- e) -OR¹³,
- f) -NR¹³R¹⁴,
- g) -NO₂,
- h) -CN,
- i) -SO₂OR¹³,
- j) -Si(алкил)₃,
- k) -Si(арил)₃,
- l) (R¹³)₂R¹⁴Si,
- m) -CO₂R¹³,
- n) -C(O)NR¹³R¹⁴,
- o) -SO₂NR¹³R¹⁴,
- p) -SO₂R¹³,
- q) -O(C=O)R¹³,
- r) -O(C=O)NR¹³R¹⁴,
- s) -NR¹³C(O)R¹⁴, и

t) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

R^{8a} выбран из группы, включающей водород, алкил, циклоалкил и циклоалкилалкил;

5 R^9 независимо выбраны из группы, включающей 1-6 заместителей из группы, включающей:

a) $-\text{R}^{13}$,

b) галоген,

10 c) $-\text{CF}_3$,

d) $-\text{COR}^{13}$,

e) $-\text{OR}^{13}$,

f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

15 g) $-\text{NO}_2$,

h) $-\text{CN}$,

i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,

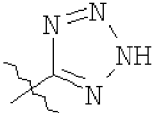
j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

20 k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,

l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,

m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,

25 n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, и

o)  ;

30 R^{10} и R^{11} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей водород, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{OH}$,

$-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{13}$, $-\text{SH}$, $-\text{SO}_{(t)}\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{13}$, $-\text{NH}\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,

$-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{OR}^{14}$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ и цианогруппу;

35 R^{12} означает водород, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$ или незамещенную или замещенную арильную, незамещенную или замещенную гетероарильную, незамещенную или замещенную арилалкильную, незамещенную или замещенную циклоалкильную, незамещенную или замещенную алкильную, незамещенную или замещенную циклоалкилалкильную

40 или незамещенную или замещенную гетероарилалкильную группу, где

заместители в замещенных R^{12} группах являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1-6 групп R^9 ;

45 R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H, незамещенную или замещенную алкильную, незамещенную или замещенную арильную, незамещенную или замещенную гетероарильную, незамещенную или замещенную арилалкильную, незамещенную или замещенную гетероарилалкильную, замещенную циклоалкильную, незамещенную или замещенную циклоалкилалкильную и незамещенную или замещенную

50 фторалкильную группу,

или R^{13} и R^{14} , когда они оба присоединены к атому азота, могут совместно образовывать незамещенное или замещенное 3- - 7-членное гетероциклическое

кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из группы, включающей кислород, серу и азот,

где заместители в замещенных группах R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1-6 атомов Н, алкил, арил, арилалкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, аминокгруппу, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $S(O)_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$,

$-NHC(O)NR^{13}R^{14}$ и галоген;

R^{15} и R^{16} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей Н, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил и гетероарил;

R^{17} означает $-SO_2$ -алкил, $-SO_2$ -арил, $-SO_2$ -циклоалкил или $-SO_2$ -гетероарил;

R^{30} означает алкил, циклоалкил, $-CN$, $-NO_2$ или $-SO_2R^{15}$;

R^{31} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил и незамещенный или замещенный циклоалкил, где заместители в замещенных R^{31} группах являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей 1-6 групп R^9 ; и t равно 0, 1 или 2;

причем

"алкил" и "алкокси" включают от 1 до 20 атомов углерода, если не указано другое,

"алкенил" включает от 2 до 20 атомов углерода, если не указано другое,

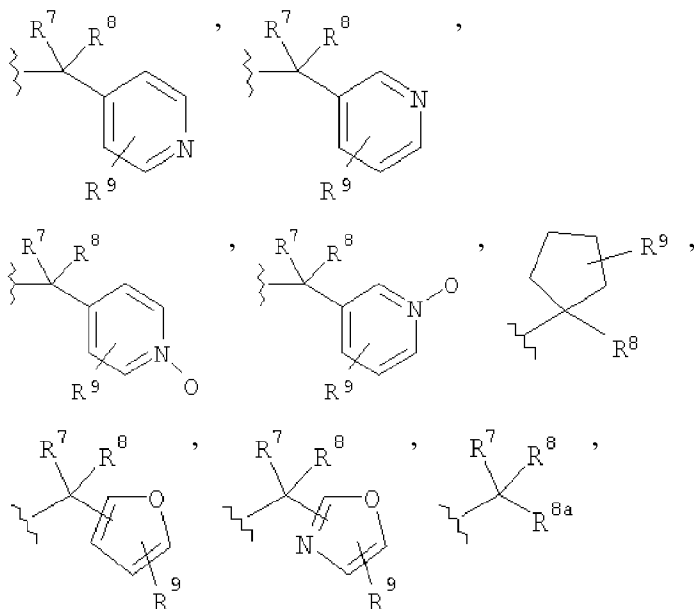
"алкинил" включает от 2 до 15 атомов углерода, если не указано другое,

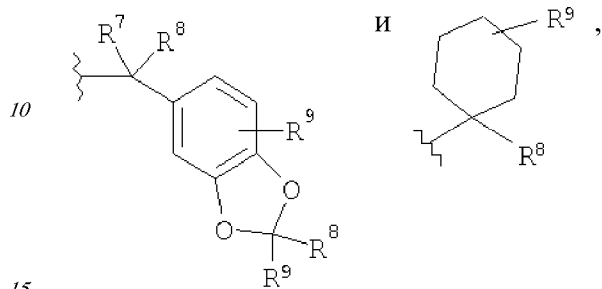
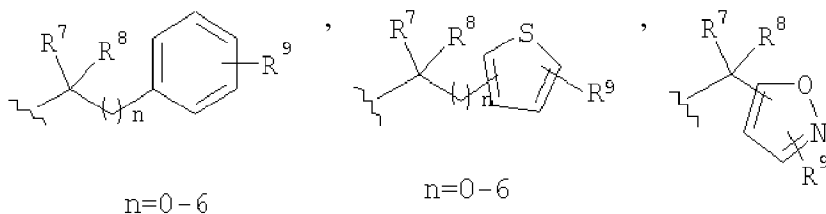
"арил" включает от 6 до 14 атомов углерода,

"циклоалкил" и "циклоалкенил" включают от 3 до 10 атомов углерода,

"гетероарил" включает от 5 до 14 циклических атомов, причм один или большее количество атомов циклической системы выбраны, по отдельности или в комбинации, из азота, кислорода и серы.

2. Соединение по п.1, где А выбран из группы, включающей:



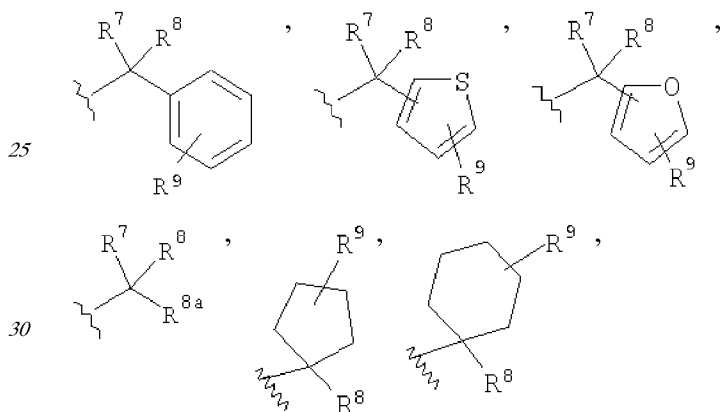


где R^7 означает H, фторалкил, алкил или циклоалкил;

R^8 означает H, алкил, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$;

R^9 означает H, F, Cl, Br, алкил или $-\text{CF}_3$.

3. Соединение по п.1 формулы, где А выбран из группы, включающей



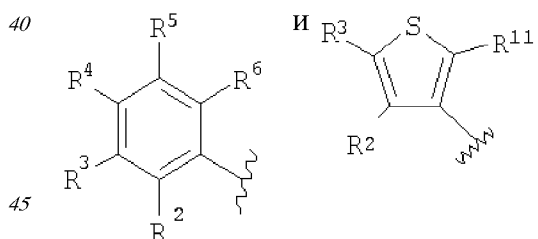
где R^7 означает H, $-\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, метил, этил, изопропил, циклопропил или

трет-бутил;

R^8 означает H;

R^9 означает H, F, Cl, Br, алкил или $-\text{CF}_3$, и

В означает:



где R^2 означает OH;

R^3 означает $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$;

R^4 означает H, $-\text{NO}_2$, цианогруппу, $-\text{CH}_3$ или $-\text{CF}_3$;

R^5 означает H, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, галоген или цианогруппу; и

R^6 означает H, алкил или $-\text{CF}_3$;

R^{11} означает H, галоген или алкил; и

R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными и независимо означают метил, этил или изопропил; или

R^{13} и R^{14} совместно с атомом азота, к которому они присоединены в группах

$-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$,

$-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-NHCO_2NR^{13}R^{14}$, предпочтительно образуют

незамещенное или замещенное 3- - 7-членное насыщенное гетероциклическое

кольцо, необязательно содержащее один дополнительный гетероатом, выбранный

из группы, включающей O, S или NR^{18} , где R^{18} выбран из группы, включающей H,

алкил, арил, гетероарил, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ и $-C(O)CONR^{19}R^{20}$, где R^{19} и R^{20} являются

одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей алкил,

рил и гетероарил, где заместители в замещенных циклизированных R^{13} и R^{14} группах

являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей

от 1 до 3 групп алкил, арил, гидроксил, гидроксилалкил, алкоксил, алкоксилалкил,

арилалкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил,

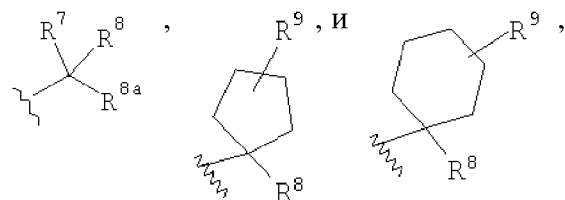
аминогруппу, $-C(O)OR^{15}$,

$-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, и галоген, и где R^{15}

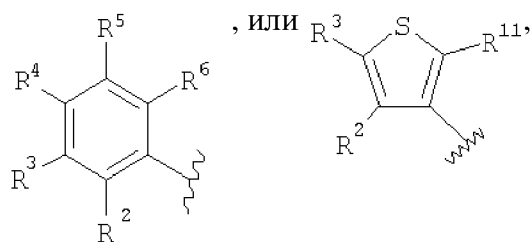
и R^{16} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы,

включающей H, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил и гетероарил.

4. Соединение по п.1 формулы, где А выбран из группы, включающей



и В означает:



где R^2 означает OH;

R^3 означает $-C(O)NR^{13}R^{14}$;

R^4 означает H, $-NO_2$, $-CF_3$, $-CH_3$ или цианогруппу,

R^5 означает H, галоген, $-NO_2$, цианогруппу или $-CF_3$;

R^6 означает H, $-CF_3$ или алкил,

R^7 означает H, $-CF_3$, $-CF_2CH_3$, метил, этил, изопропил, циклопропил или

трет-бутил;

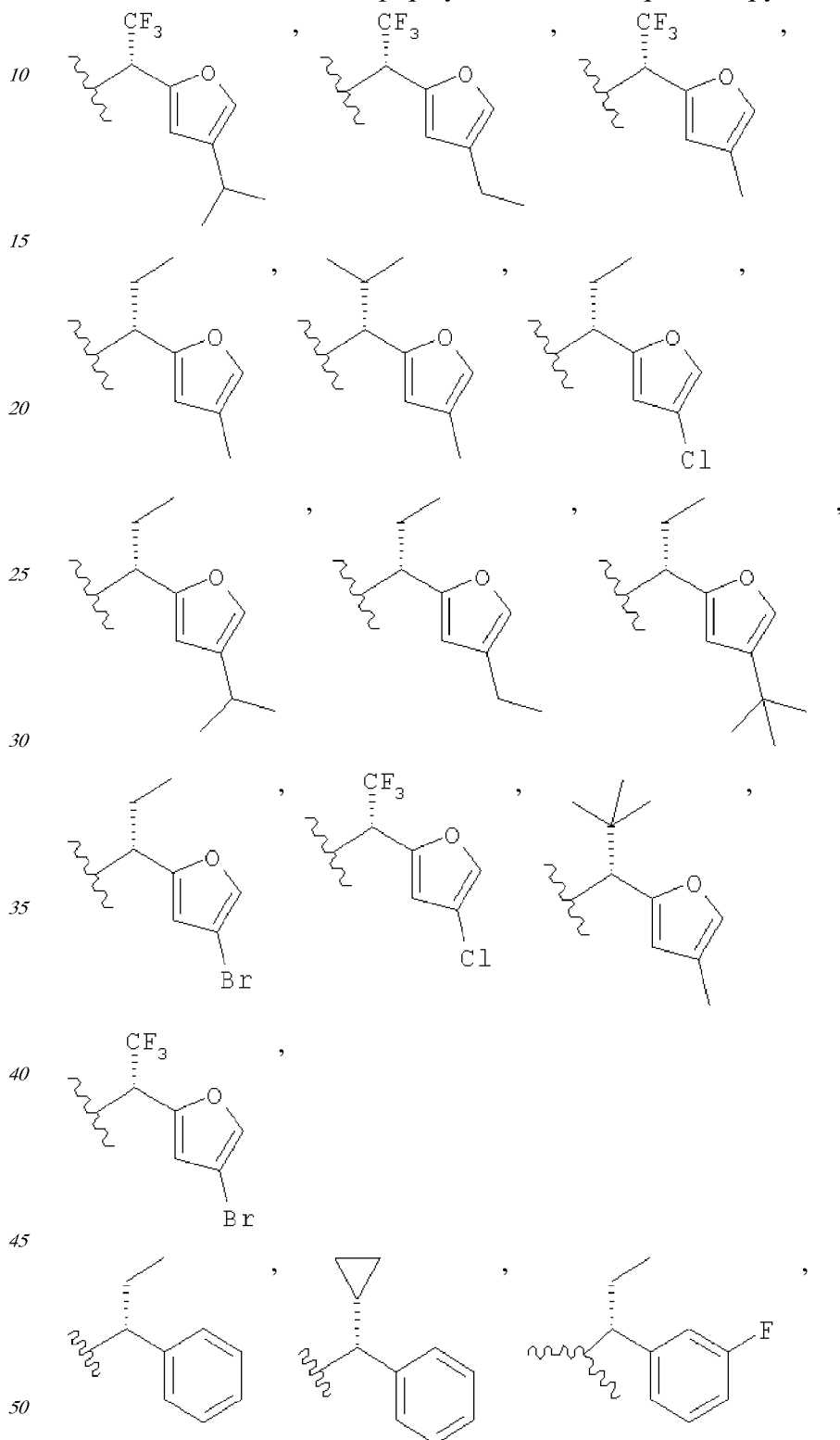
R^8 означает H;

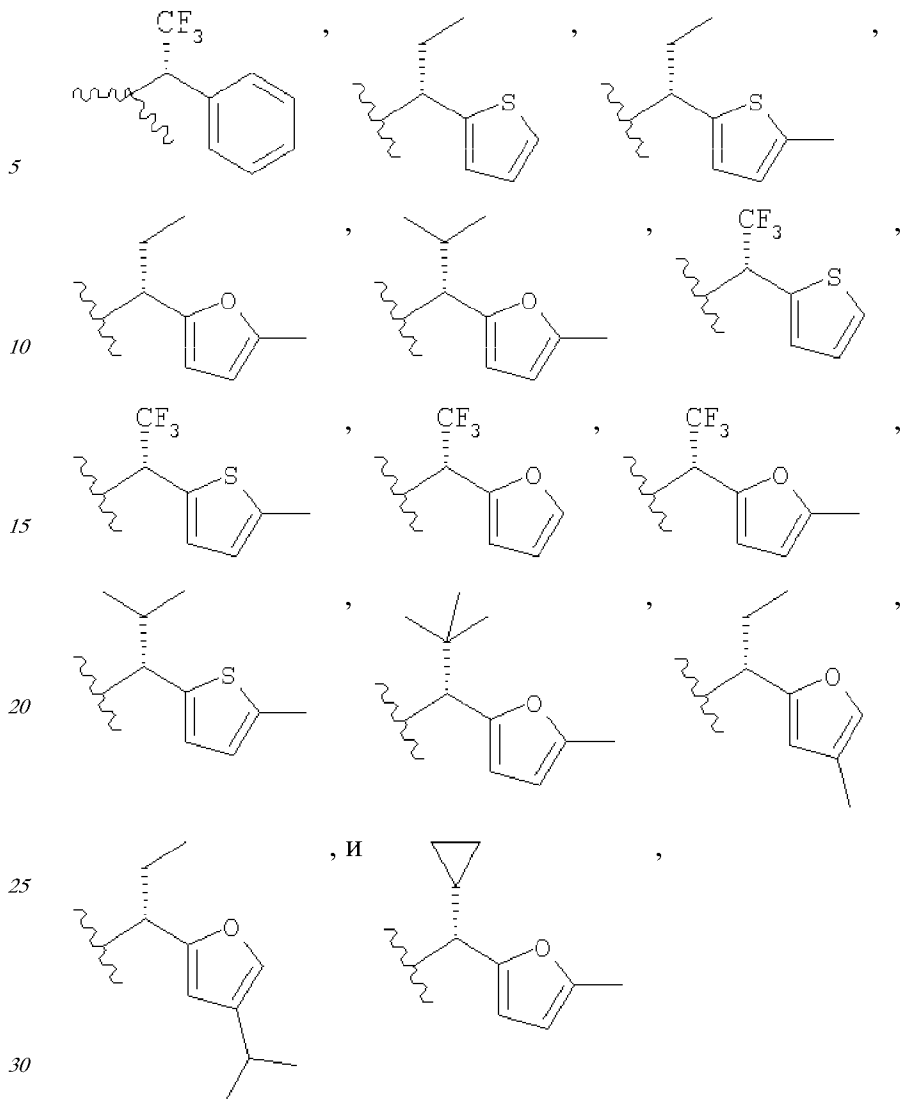
R^9 означает H, F, Cl, Br, алкил, циклоалкил или $-CF_3$;

5 R^{11} означает H, галоген или алкил; и

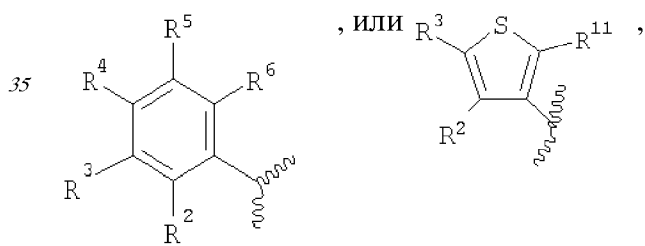
R^{13} и R^{14} независимо означают метил или этил.

5. Соединение по п.1 формулы, где А выбран из группы, включающей





и В означает



где R^2 означает -ОН;

R^3 означает -CONR¹³R¹⁴;

R^4 означает Н, -CH₃ или -CF₃;

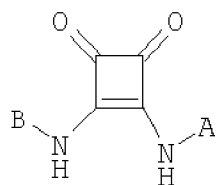
R^5 означает Н или цианогруппу;

R^6 означает Н, -CH₃ или -CF₃;

R^{11} означает Н, и

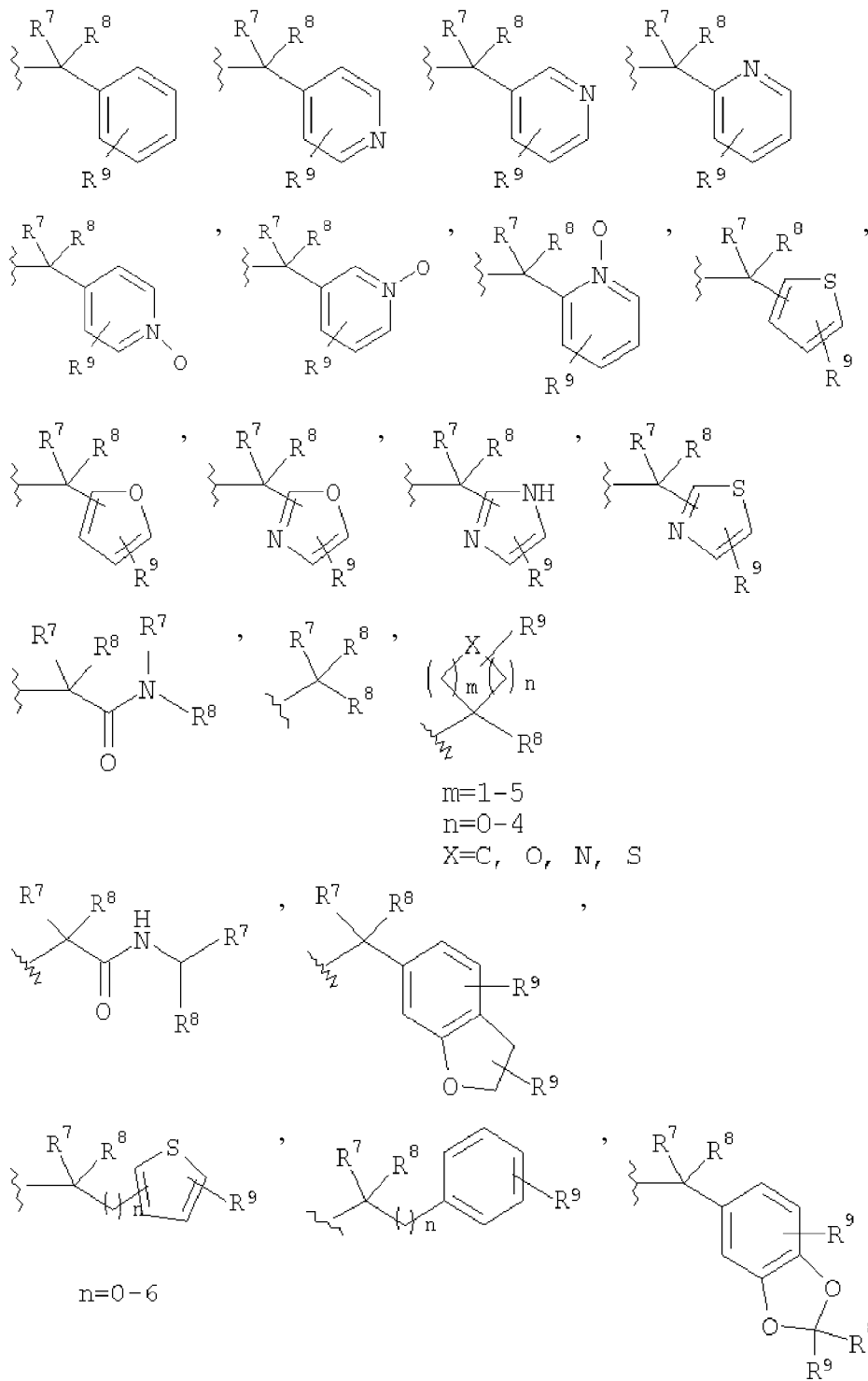
R^{13} и R^{14} означают метил.

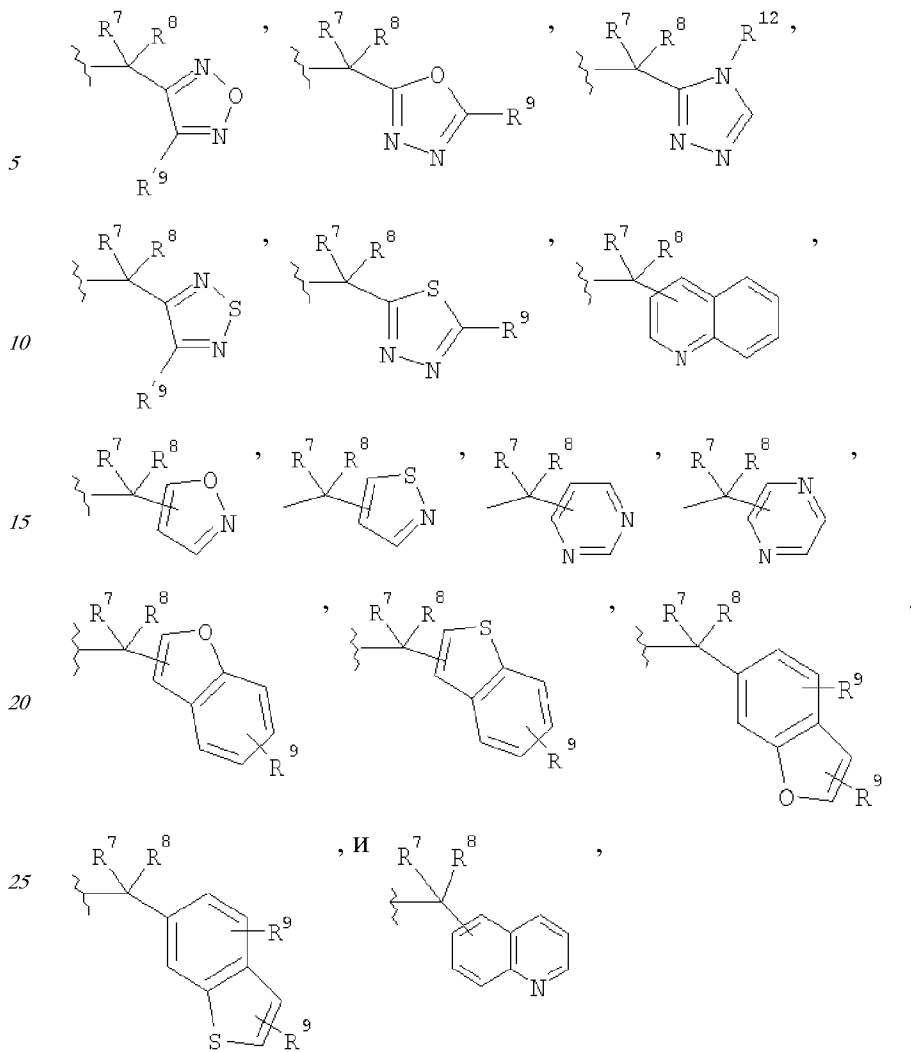
6. Соединение формулы (I)



(I)

его фармацевтически приемлемая соль, сольват или изомер соединения, в котором А выбран из группы, включающей:





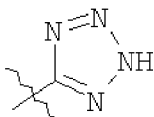
где R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H; необязательно замещенные или незамещенные алкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, CO_2R^{13} ,

$CONR^{13}R^{14}$, фторалкил, алкинил, алкенил, алкинилалкил, алкенилалкил и циклоалкенил, где указанные заместители в указанных замещенных группах выбраны из группы, включающей:

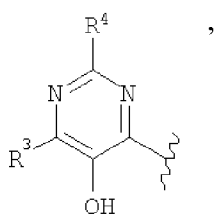
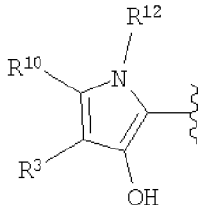
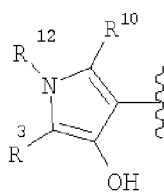
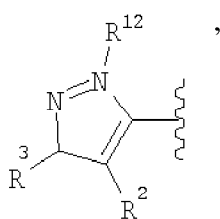
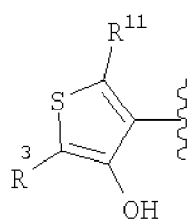
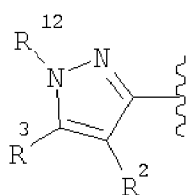
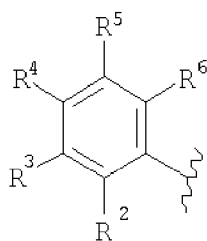
- а) цианогруппу;
- б) CO_2R^7 ;
- в) $CONR^7R^8$;
- г) $SO_2NR^7R^8$,
- д) SO_2R^7 ;
- е) NO_2 ;
- ж) CF_3 ;
- з) $-OR^7$;
- и) $-NR^7R^8$;
- к) $-O(C=O)R^7$;
- л) $-O(C=O)NR^7R^8$, и
- м) галоген;

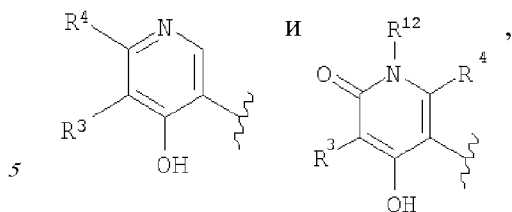
R^9 выбран из числа одного или большего количества фрагментов, выбранных из группы, включающей:

- a) R^7 ;
- b) R^8 ;
- c) галоген;
- d) $-CF_3$;
- e) $-COR^7$;
- f) $-OR^7$;
- g) $-NR^7R^8$;
- h) $-NO_2$;
- i) $-CN$;
- j) $-SO_2R^7$;
- k) $-SO_2NR^7R^8$;
- l) $-NR^7COR^8$;
- m) $-CONR^7R^8$;
- n) $-NR^7CO_2R^8$;
- o) CO_2R^7 , и
- p)



V означает необязательно замещенную арильную или гетероарильную группу, выбранную из группы, включающей:

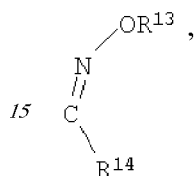




где R^2 означает OH,

R^3 означает $C(O)NR^{13}R^{14}$ или $C(O)NR^{13}OR^{14}$;

10 R^4 означают водород, галоген, алкил, алкоксил, OH, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $SO_{(t)}R^{13}$, $C(O)NR^{13}OR^{14}$,



цианогруппу, необязательно замещенные арил или гетероарил, где заместители в необязательно замещенных группах могут быть выбраны из числа одной или
20 большего количества групп R^9 ;

R^5 и R^6 независимо означают водород, галоген, алкил, алкоксил, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , $C(O)R^{13}$, $C(O)OR^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}OR^{14}$, цианогруппу или
25 необязательно замещенные арильную или гетероарильную группу, где заместители в необязательно замещенных группах могут быть выбраны из числа одной или большего количества групп R^9 ;

все R^{10} и R^{11} независимо означают водород, галоген, CF_3 , OCF_3 , $NR^{13}R^{14}$,
30 $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, OH, $C(O)OR^{13}$, SH, $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{13} , $NHC(O)R^{13}$, $NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $NHSO_2R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}OR^{14}$, $OC(O)R^{13}$ и цианогруппу;

R^{12} означает водород, $OC(O)R^{13}$, или необязательно замещенные арильную, гетероарильную, арилалкильную, циклоалкильную, алкильную,
35 циклоалкилалкильную или гетероарилалкильную группу;

R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы, включающей H; необязательно замещенные или незамещенные алкил, арил, гетероарил, арилалкил, гетероарилалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил и фторалкил, или
40

R^{13} и R^{14} совместно образуют необязательно замещенное 3- - 7-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, выбранных из группы, включающей O, S и N, и где заместители в необязательно замещенных группах могут быть выбраны из числа одной или большего количества групп R^9 ; и
45 t равно 1 или 2;

причем

"алкил" и "алкокси" включают от 1 до 20 атомов углерода, если не указано другое,

"алкенил" включает от 2 до 20 атомов углерода, если не указано другое,

50 "алкинил" включает от 2 до 15 атомов углерода, если не указано другое,

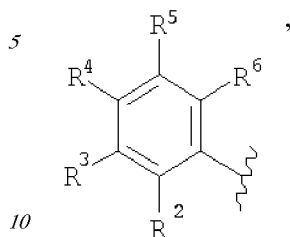
"арил" включает от 6 до 14 атомов углерода,

"циклоалкил" и "циклоалкенил" включают от 3 до 10 атомов углерода,

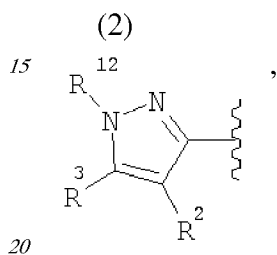
"гетероарил" включает от 5 до 14 циклических атомов, причем один или большее

количество атомов циклической системы выбраны, по отдельности или в комбинации, из азота, кислорода и серы.

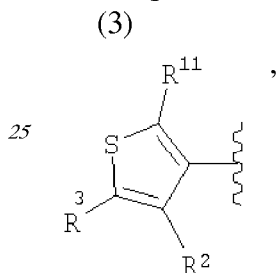
7. Соединение по п.1, где В выбран из группы, включающей (1)



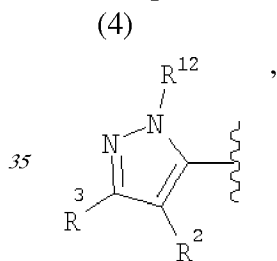
где R^3 означает $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, а остальные радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);



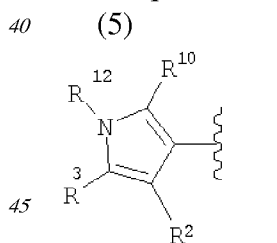
где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);



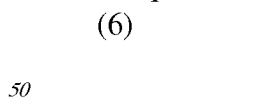
где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);

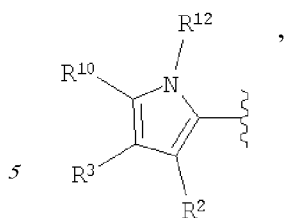


где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);

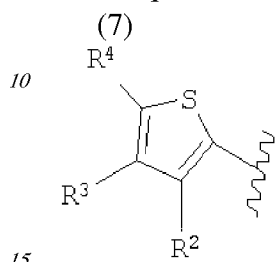


где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);

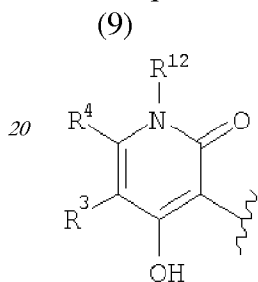




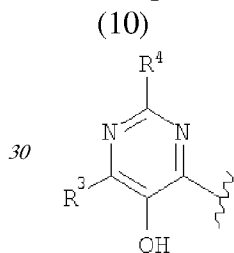
где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);



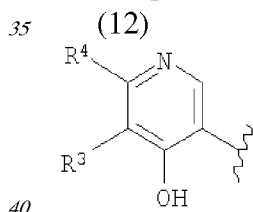
где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);



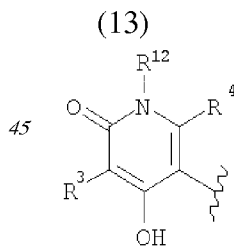
где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);



где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);

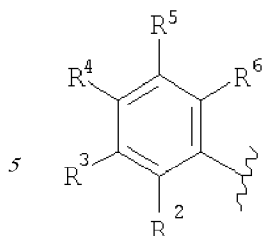


где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I);



где радикалы имеют значения, указанные в п.1 в отношении формулы (I).

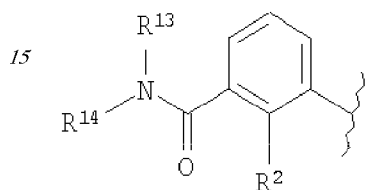
8. Соединение по п.1, в котором В означает:



где R^3 означает $-C(O)NR^{13}R^{14}$; и все остальные заместители имеют значения, указанные в п.1.

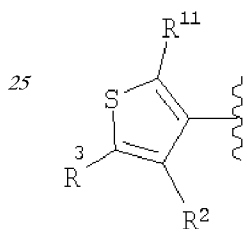
10 9. Соединение по п.8, в котором R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными алкильными группами.

10. Соединение по п.7, в котором В означает:



20 11. Соединение по п.10, в котором R^{13} и R^{14} являются одинаковыми или разными алкильными группами.

12. Соединение по п.7, в котором В означает:



30 13. Соединение по п.12, в котором R^{11} означает водород.

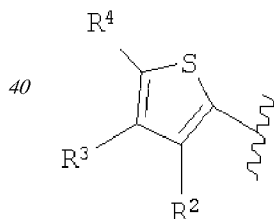
14. Соединение по п.12 или 13, в котором R^3 означает $-C(O)NR^{13}R^{14}$.

15. Соединение по одному из пп.12-14, в котором R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, включающей алкил и незамещенный гетероарил.

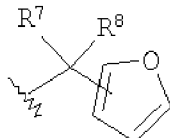
35 16. Соединение по п.15, в котором один из R^{13} и R^{14} означает алкил.

17. Соединение по п.16, в котором алкил является метилом.

18. Соединение по п.7, в котором В означает:



45 19. Соединение по одному из пп.7-18, в котором группа А означает



50 где фурановое кольцо является незамещенным или замещенным указанным в п.1 образом.

20. Соединение по п.19, в котором указанное фурановое кольцо является замещенным.

21. Соединение по п.20, в котором фурановое кольцо является замещенным, по меньшей мере, одним алкилом.

22. Соединение по одному из пп.19-21, в котором R^7 и R^8 являются одинаковыми или разными и выбраны из группы, включающей H и алкил.

23. Соединение по п.22, в котором R^7 означает H, а R^8 означает алкил.

24. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

10

15

20

25

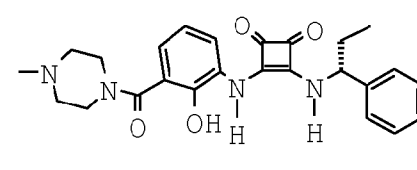
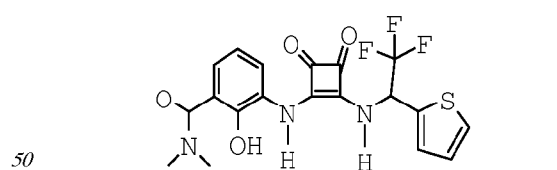
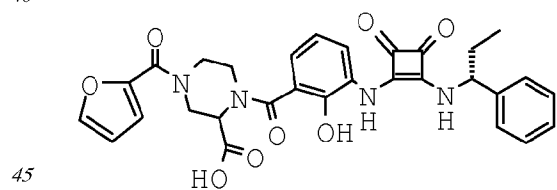
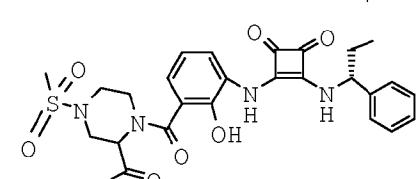
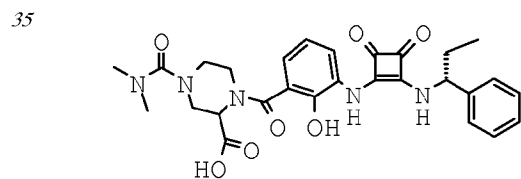
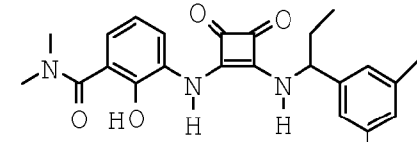
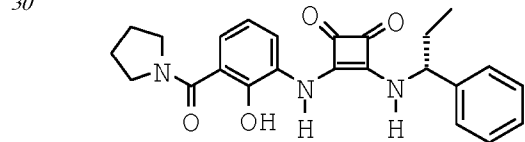
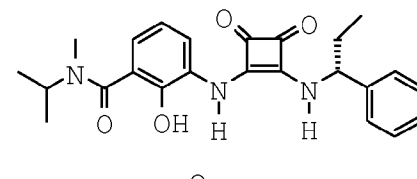
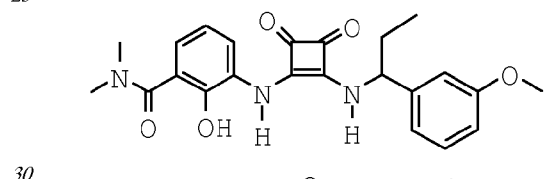
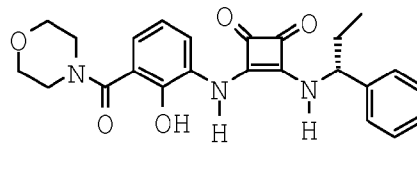
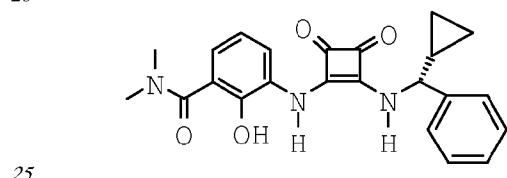
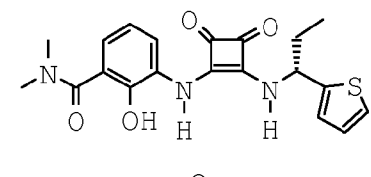
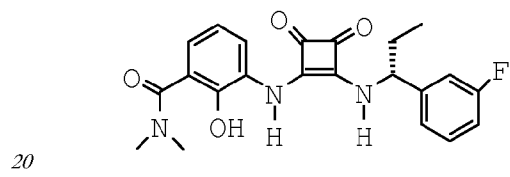
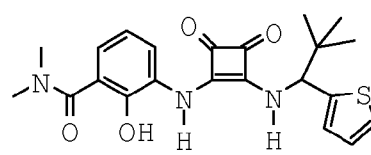
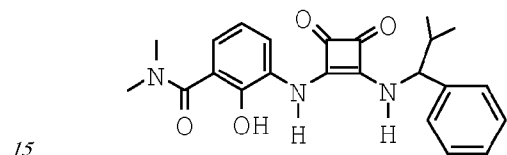
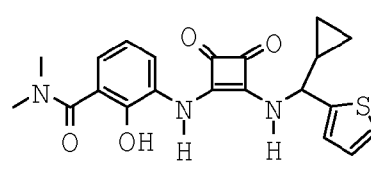
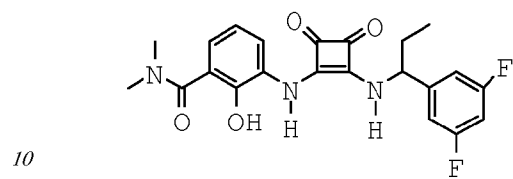
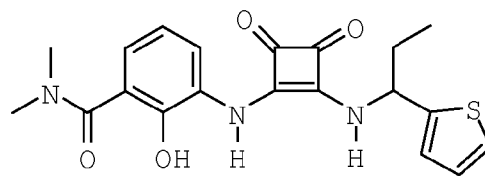
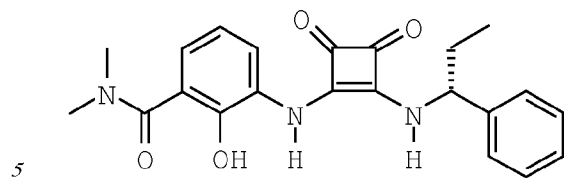
30

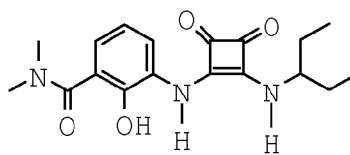
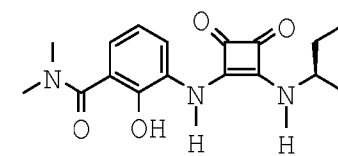
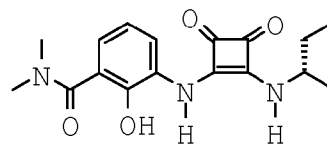
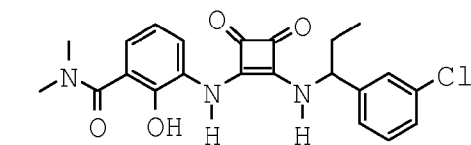
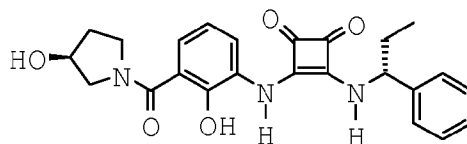
35

40

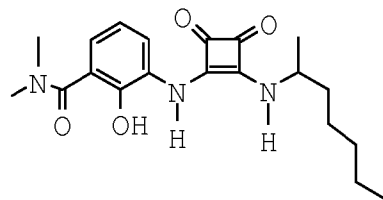
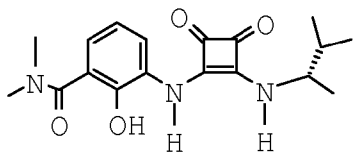
45

50

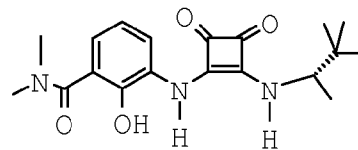
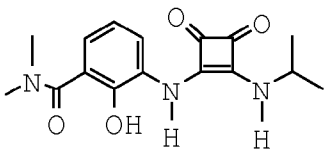




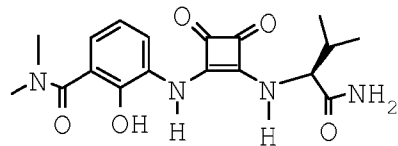
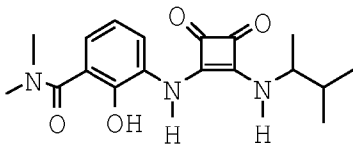
5



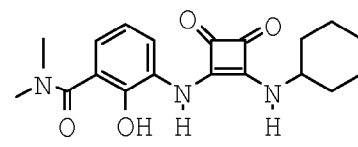
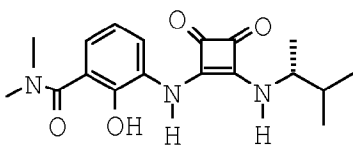
10



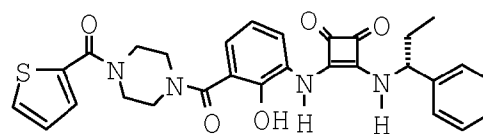
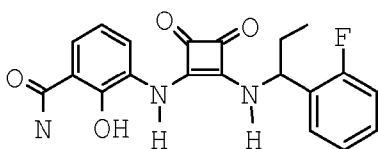
15



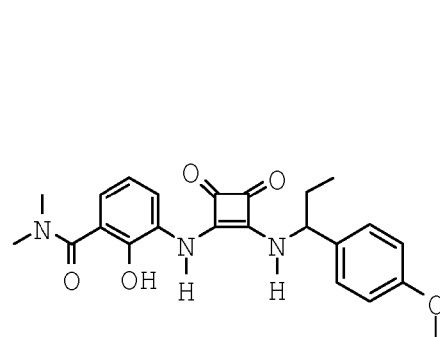
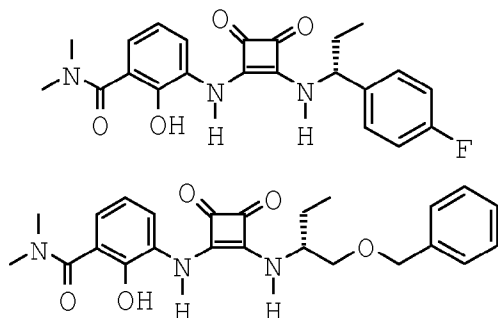
20



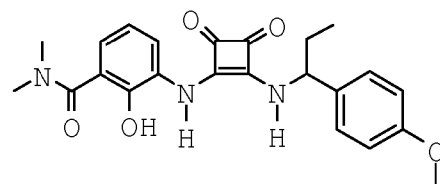
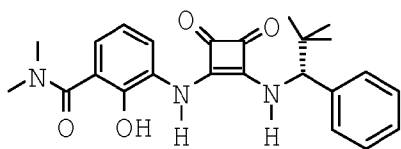
25



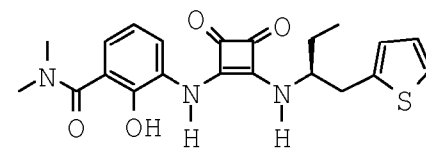
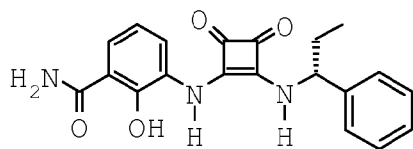
30



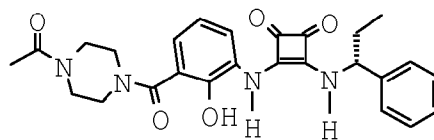
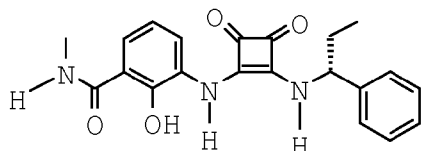
35



40

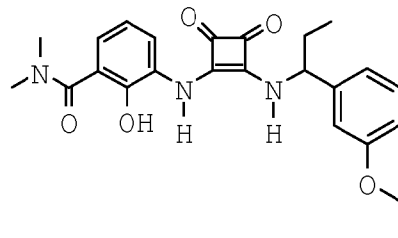
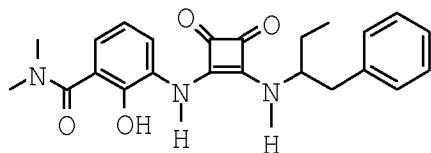


45

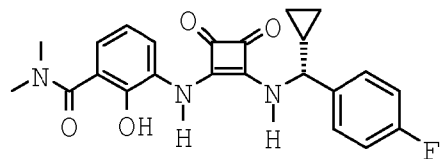
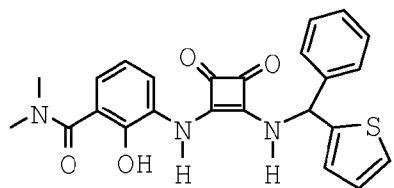


50

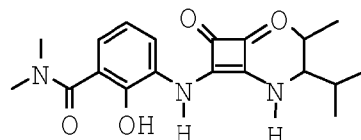
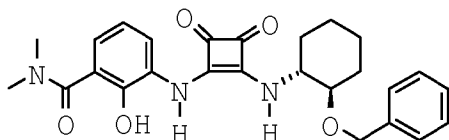
5



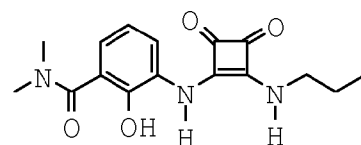
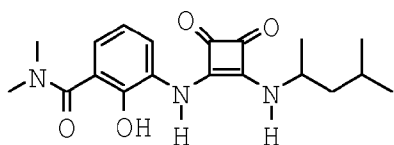
10



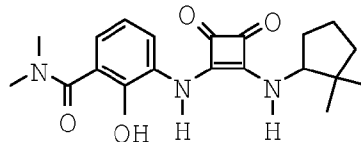
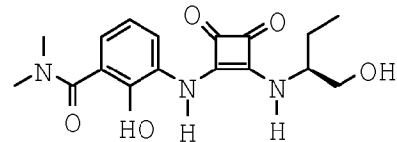
15



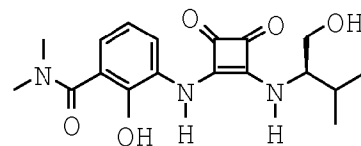
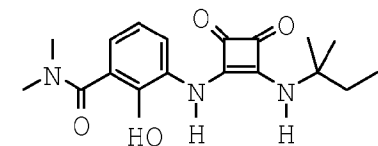
20



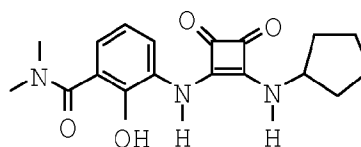
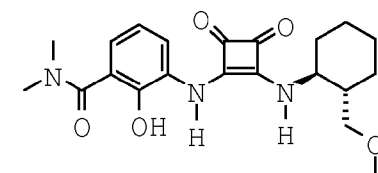
25



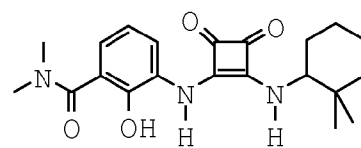
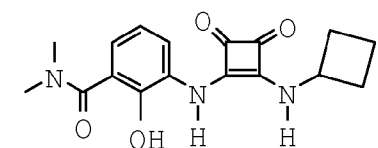
30



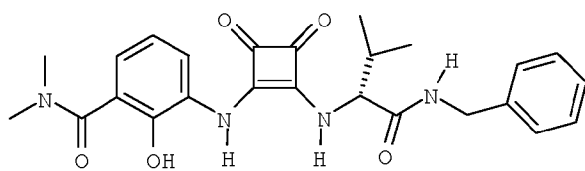
35



40

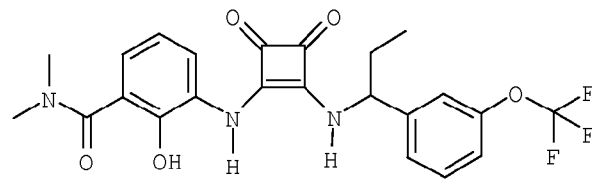
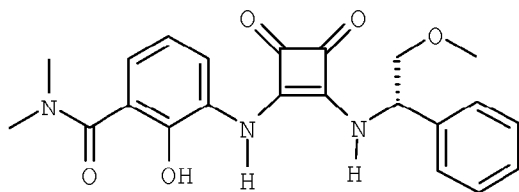


45

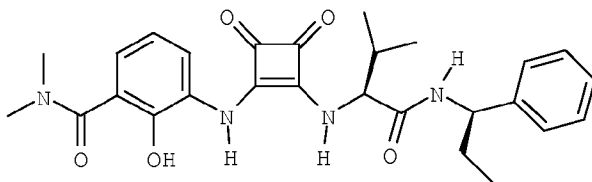
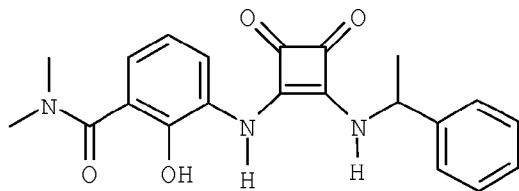


50

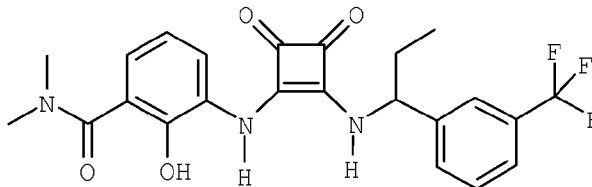
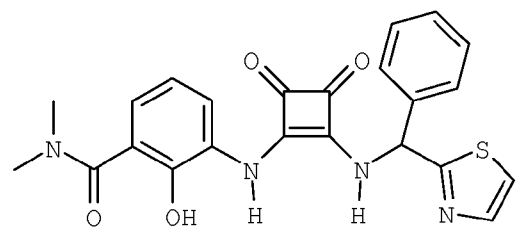
5



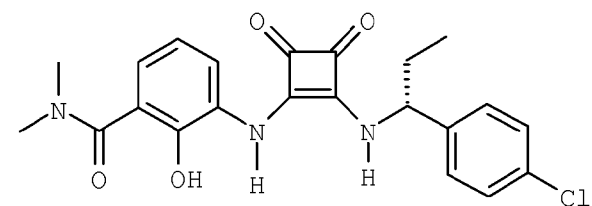
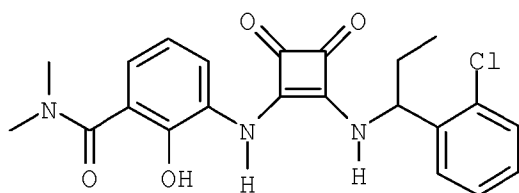
10



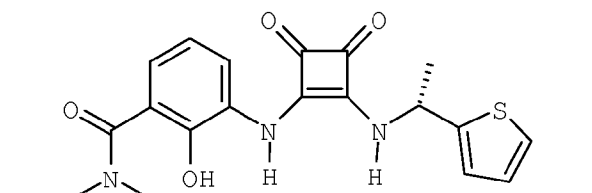
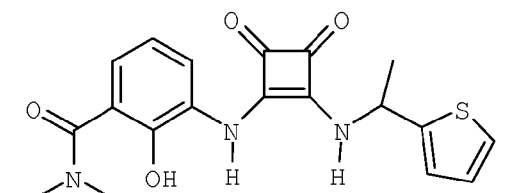
15



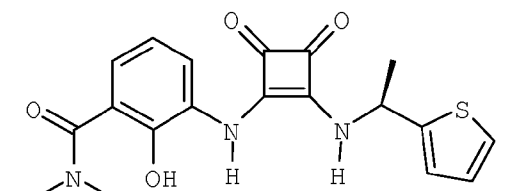
20



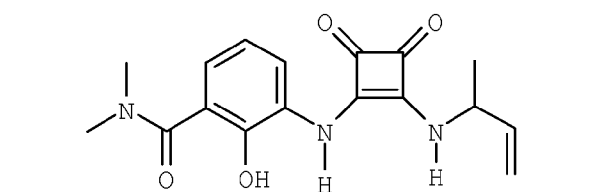
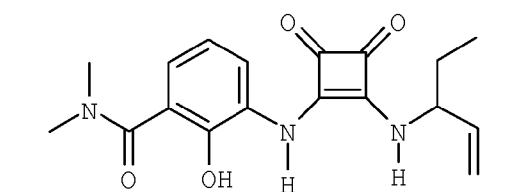
25



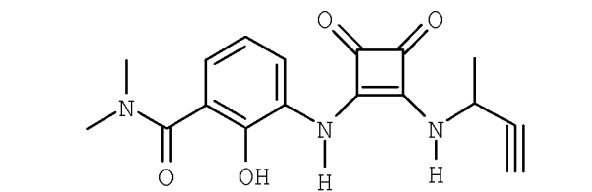
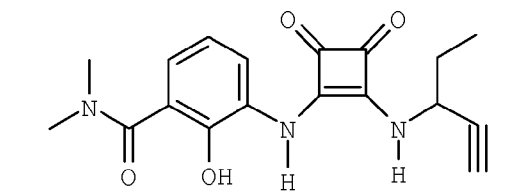
30



35



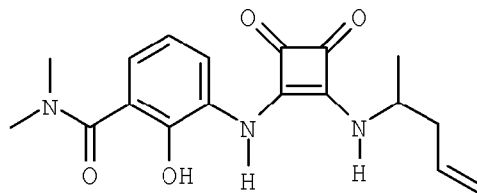
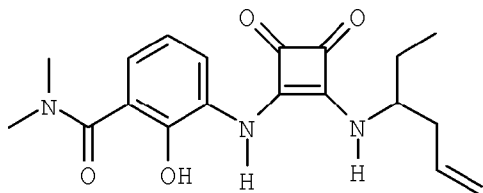
40



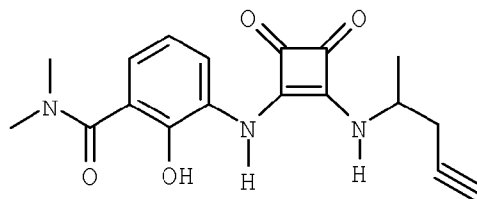
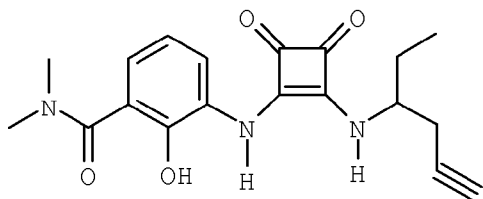
45

50

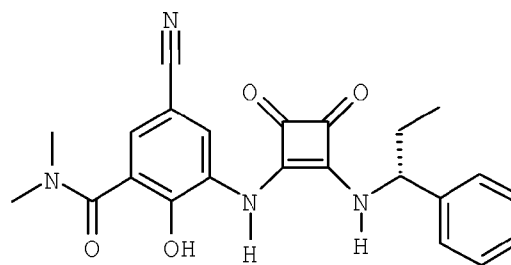
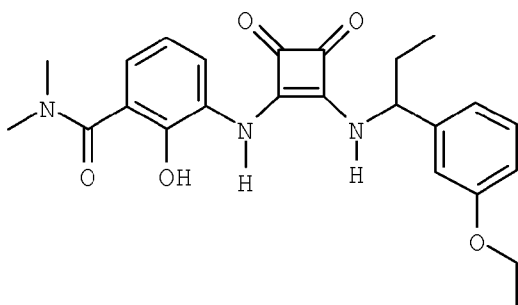
5



10

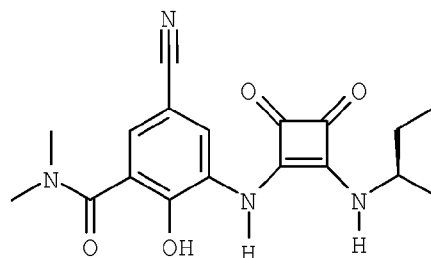
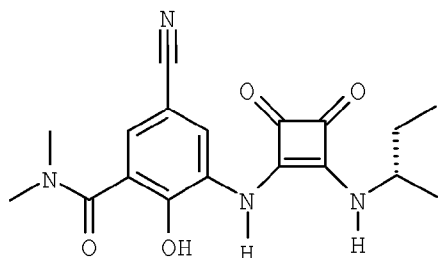


15

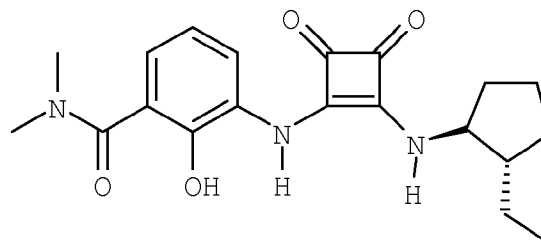
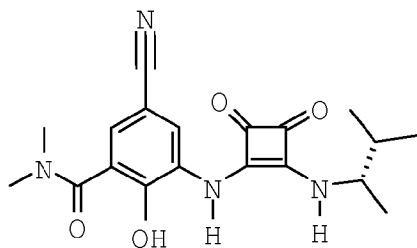


20

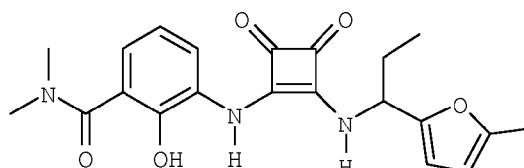
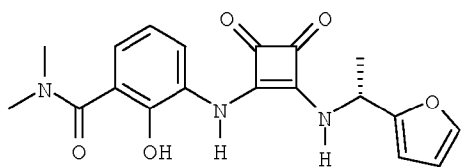
25



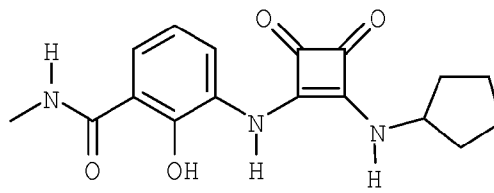
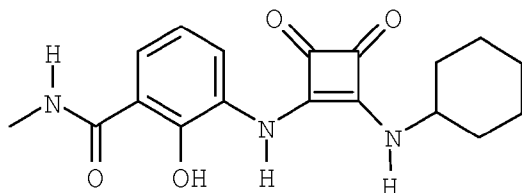
30



35

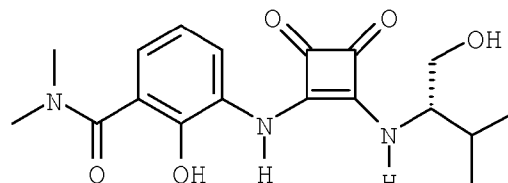
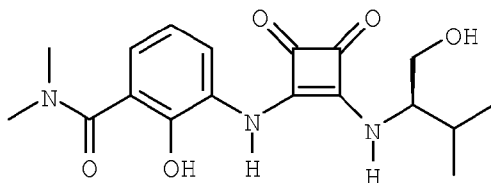


40

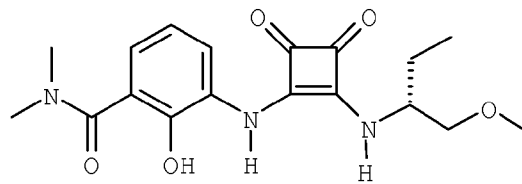
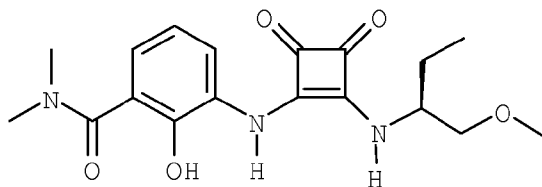


45

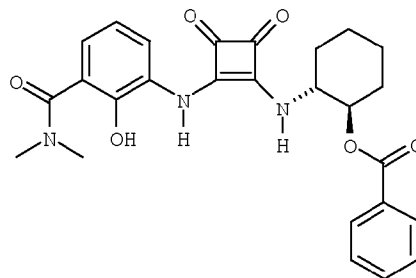
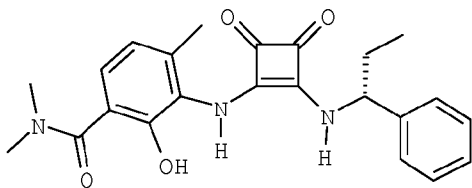
50



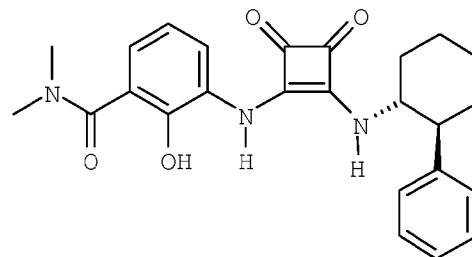
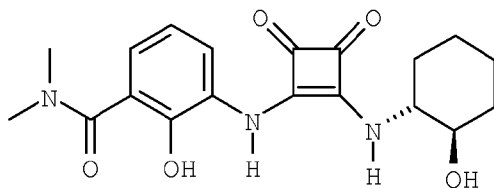
5



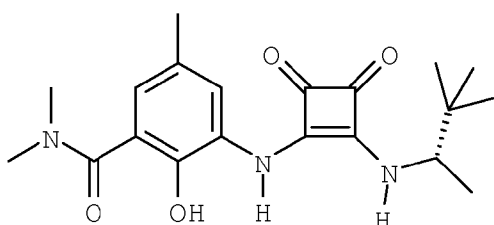
10



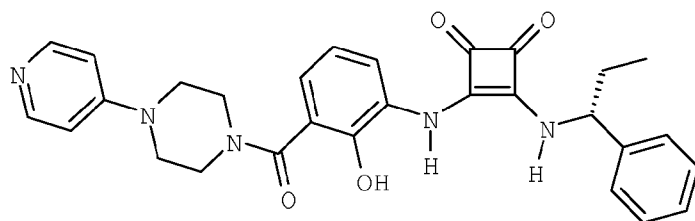
15



20

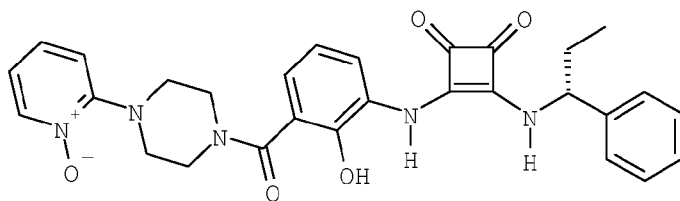


25



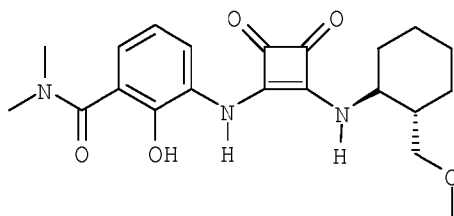
30

35



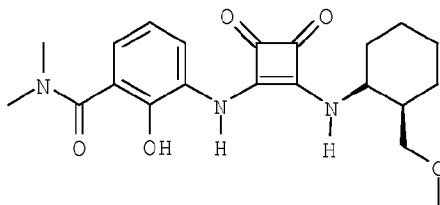
40

45

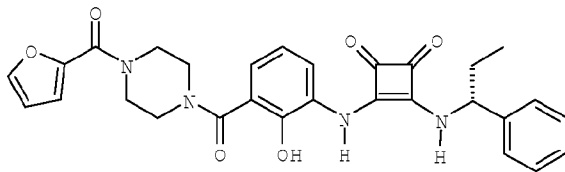


50

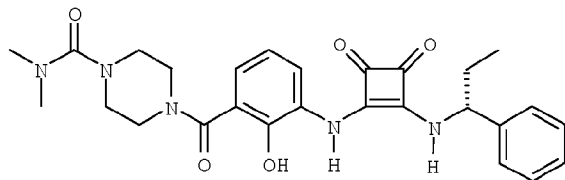
5



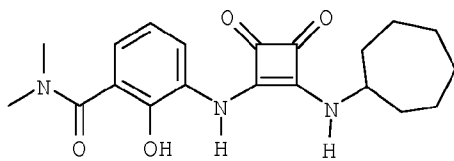
10



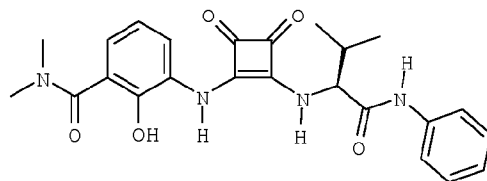
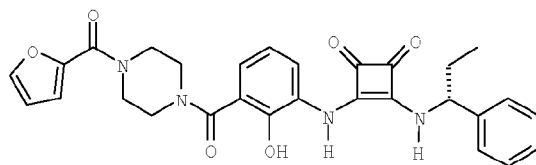
15



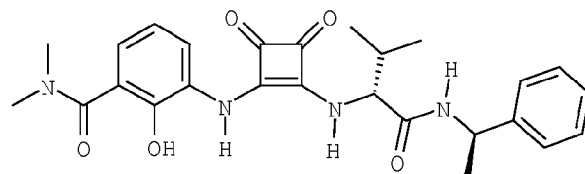
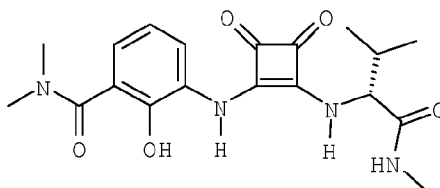
20



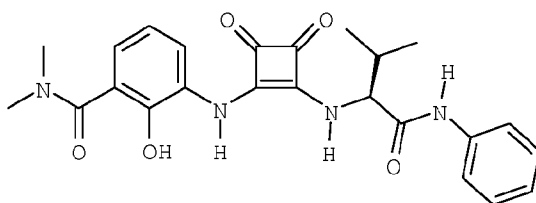
25



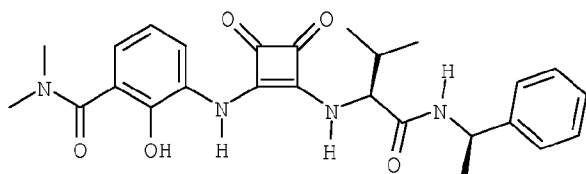
30



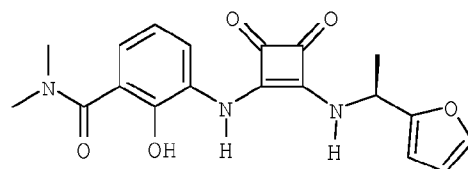
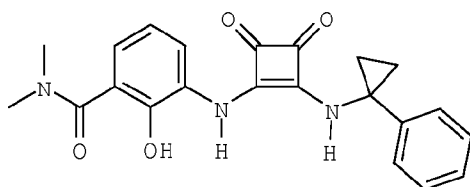
35



40

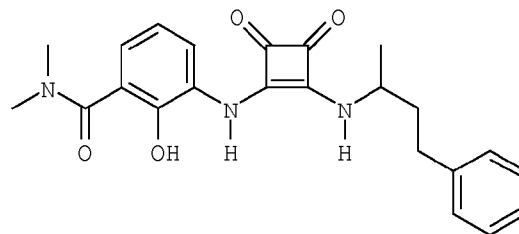
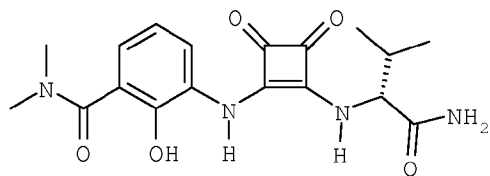


45

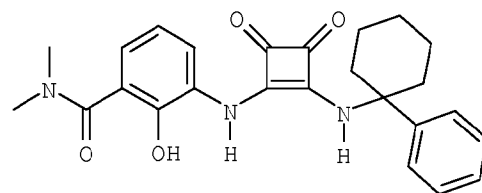
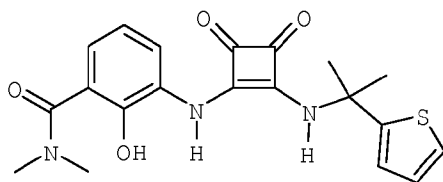


50

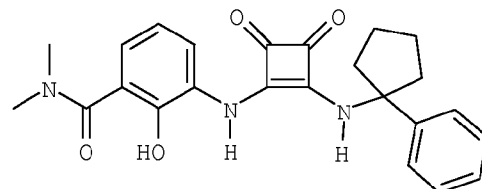
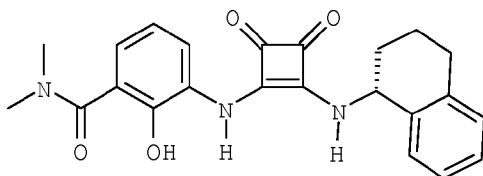
5



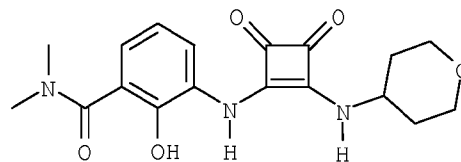
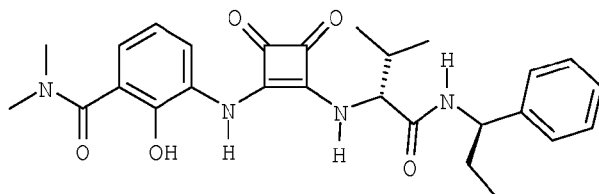
10



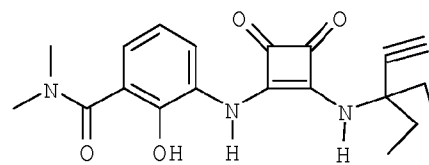
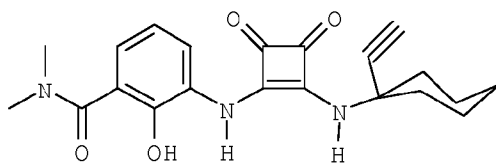
15



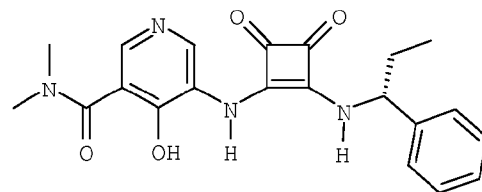
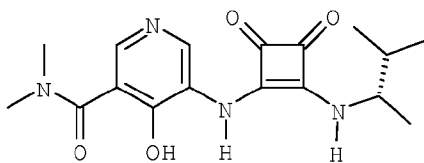
20



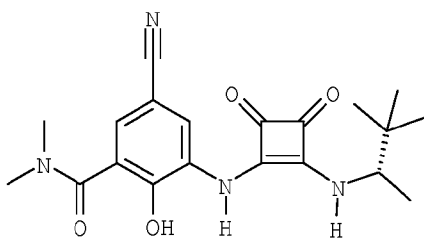
25



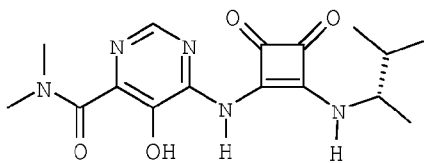
30



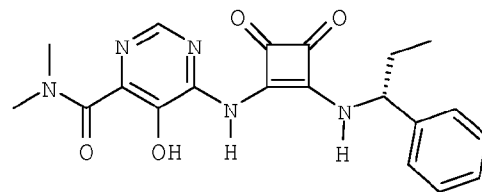
35



40

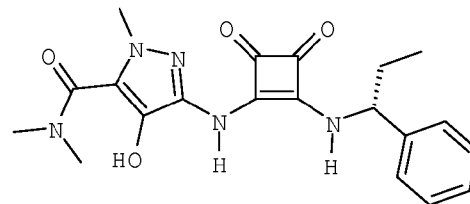
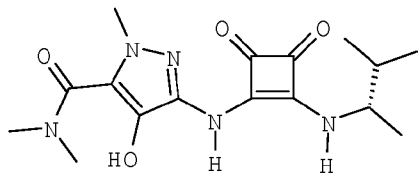


45

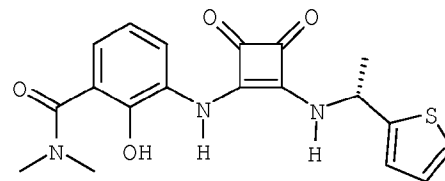
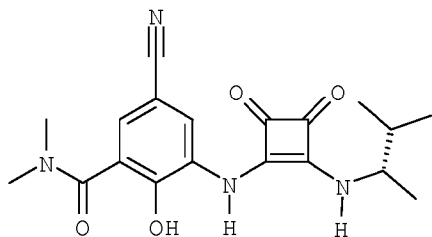


50

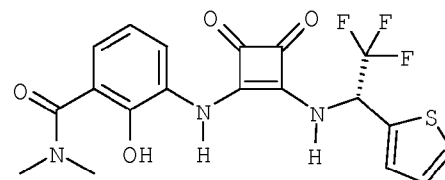
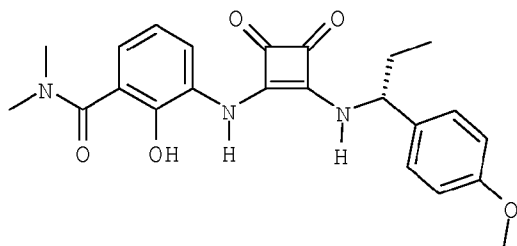
5



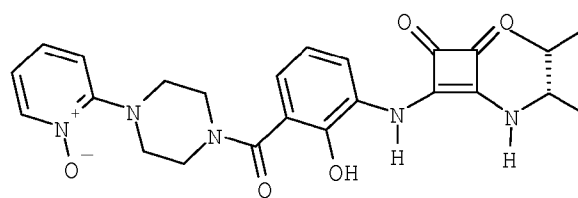
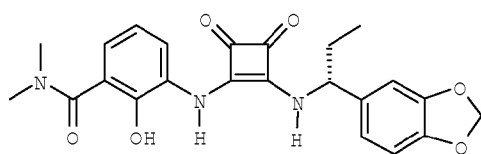
10



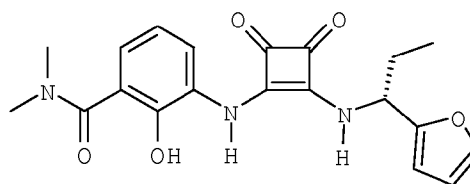
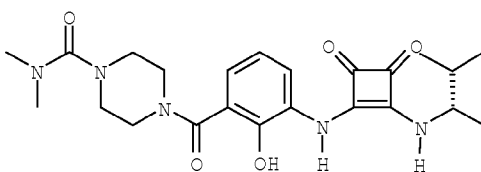
15



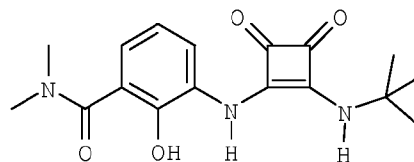
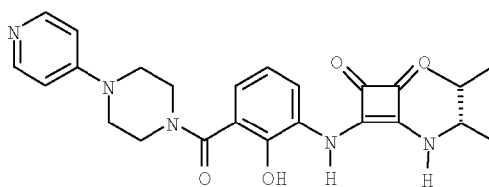
20



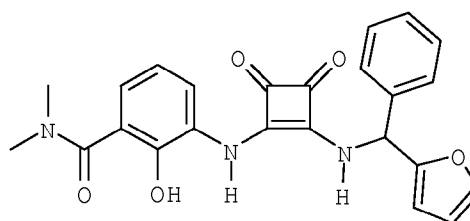
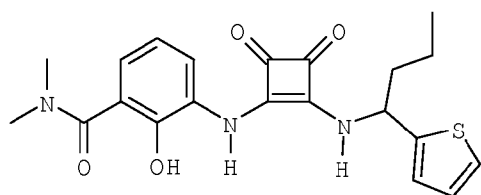
25



30



35

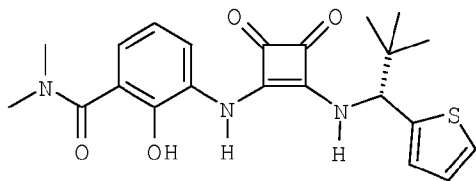


40

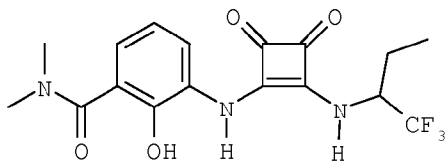
45

50

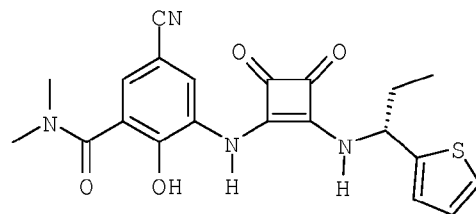
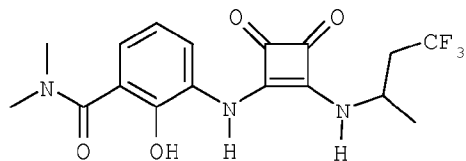
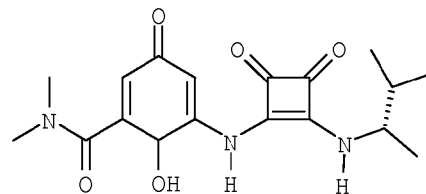
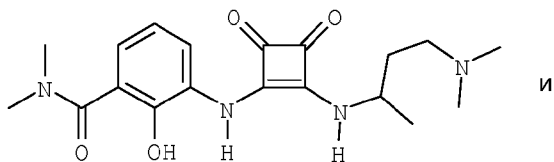
5



10



15



25. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

20

25

30

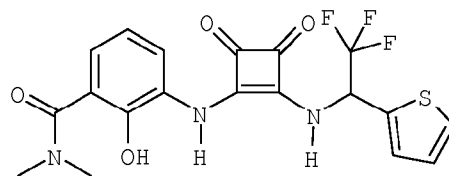
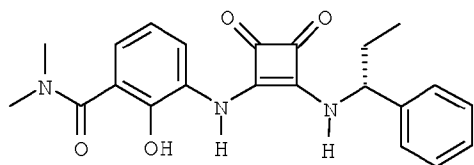
35

40

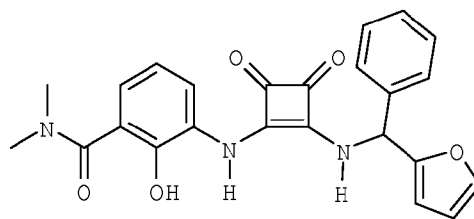
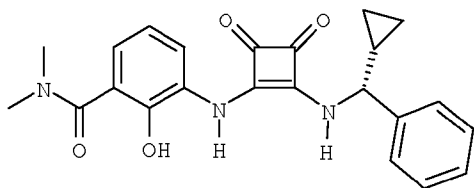
45

50

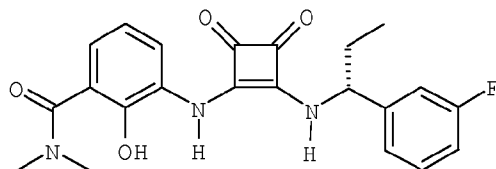
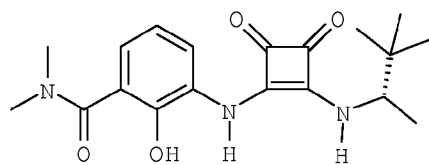
5



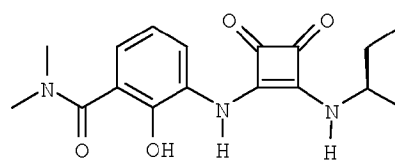
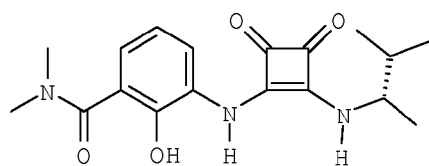
10



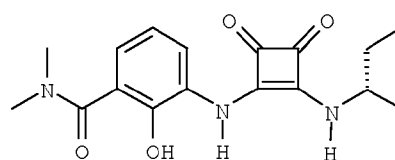
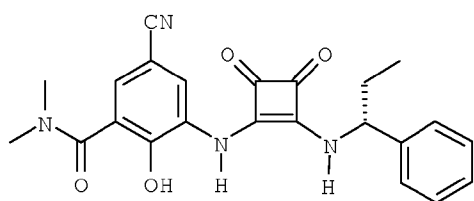
15



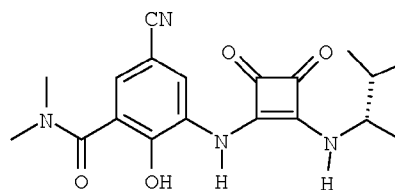
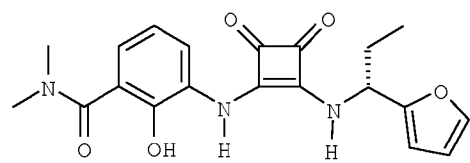
20



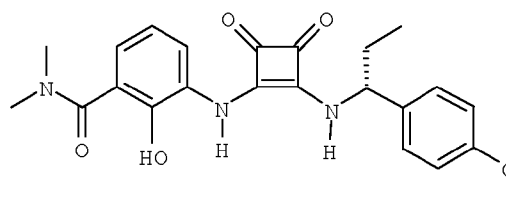
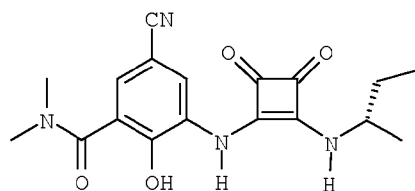
25



30



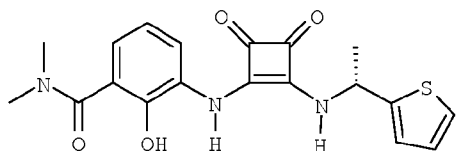
35



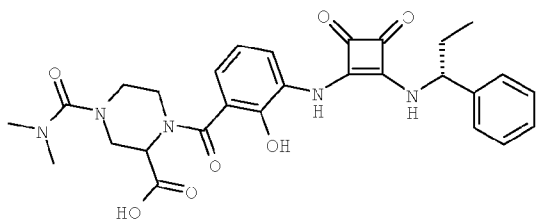
40

45

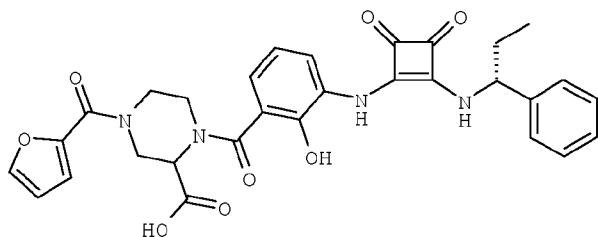
50



5

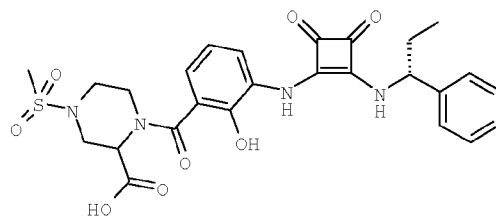
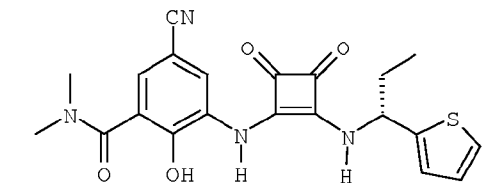


10



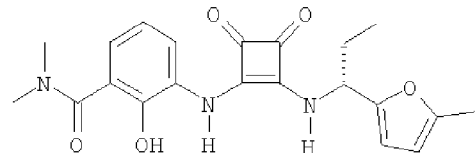
15

и



26. Соединение по п.1, имеющее формулу

20

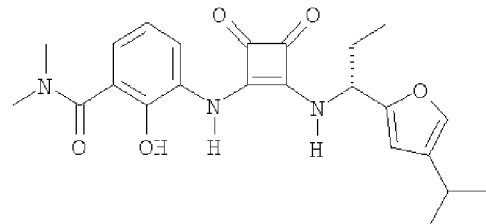


25

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

27. Соединение по п.1, имеющее формулу

30

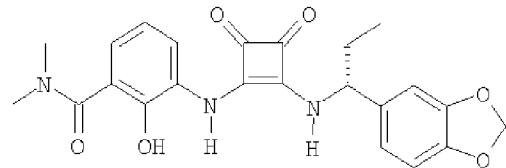


или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

35

28. Соединение по п.1, имеющее формулу

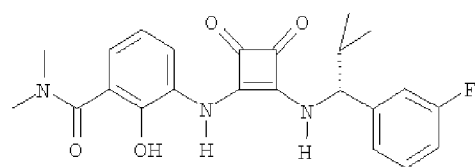
40



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

29. Соединение по п.1, имеющее формулу

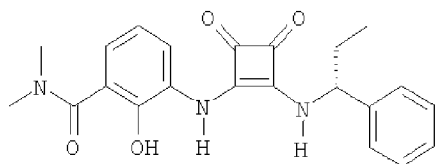
45



или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

50

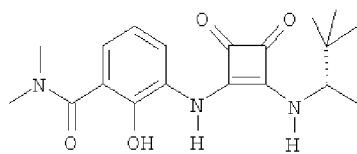
30. Соединение по п.1, имеющее формулу



5

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

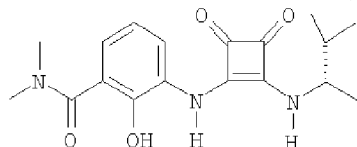
31. Соединение по п.1, имеющее формулу



10

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

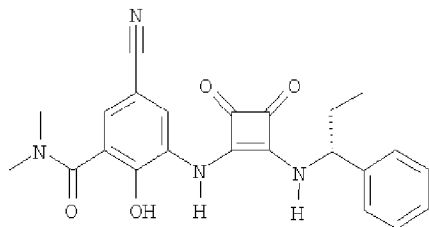
32. Соединение по п.1, имеющее формулу



15

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

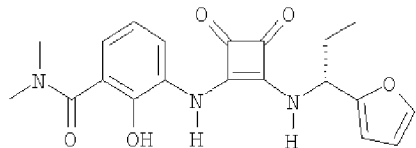
33. Соединение по п.1, имеющее формулу



25

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

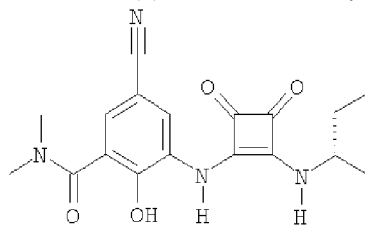
34. Соединение по п.1, имеющее формулу



30

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

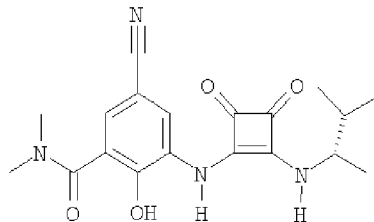
35. Соединение по п.1, имеющее формулу



40

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

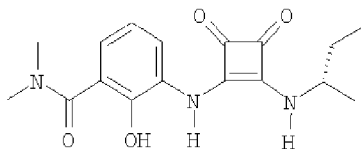
36. Соединение по п.1, имеющее формулу



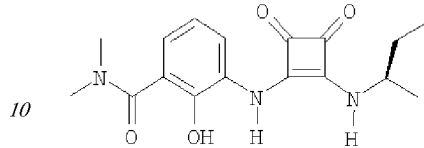
50

или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.

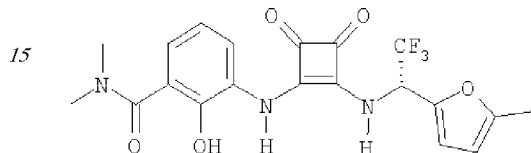
37. Соединение по п.1, имеющее формулу



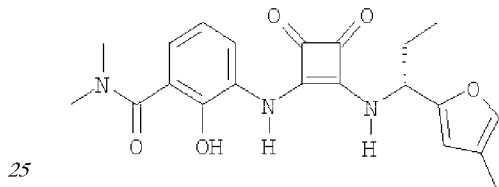
5 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
38. Соединение по п.1, имеющее формулу



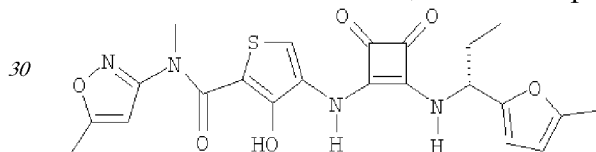
10 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
39. Соединение по п.1, имеющее формулу



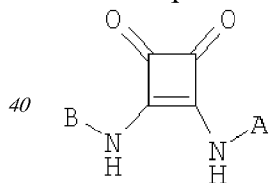
15 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
40. Соединение по п.1, имеющее формулу



20 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
41. Соединение по п.1, имеющее формулу

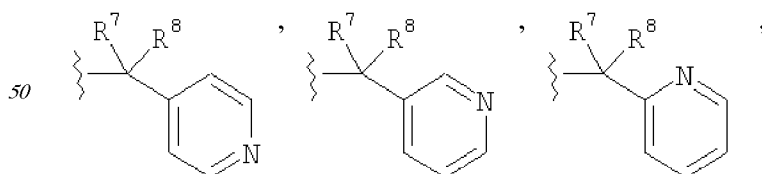


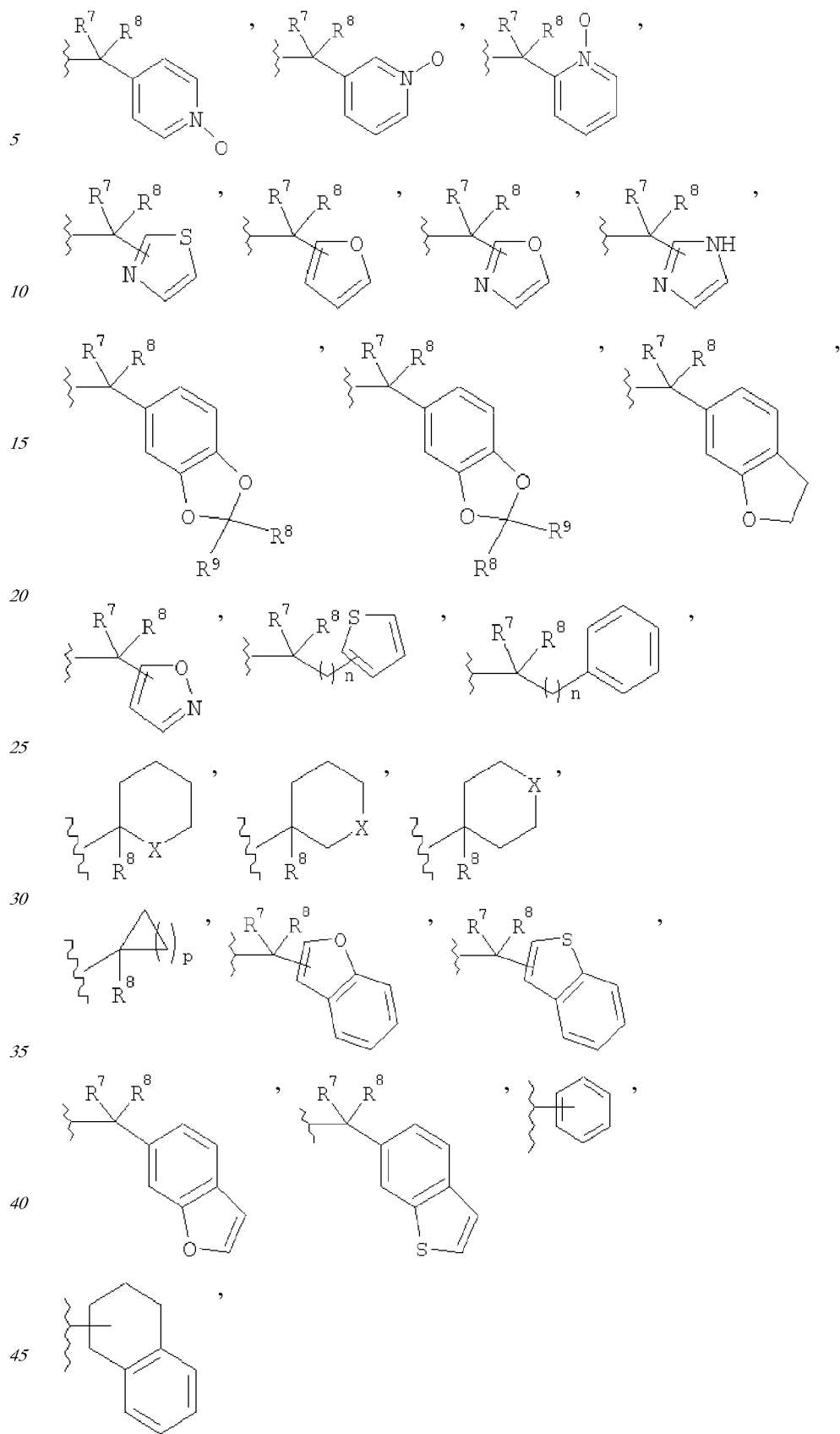
25 или его фармацевтически приемлемая соль или сольват.
42. Соединение по одному из пп.1-41, представляющее собой натриевую соль.
43. Соединение по одному из пп.1-41, представляющее собой кальциевую соль.
44. Применение соединения формулы IA:

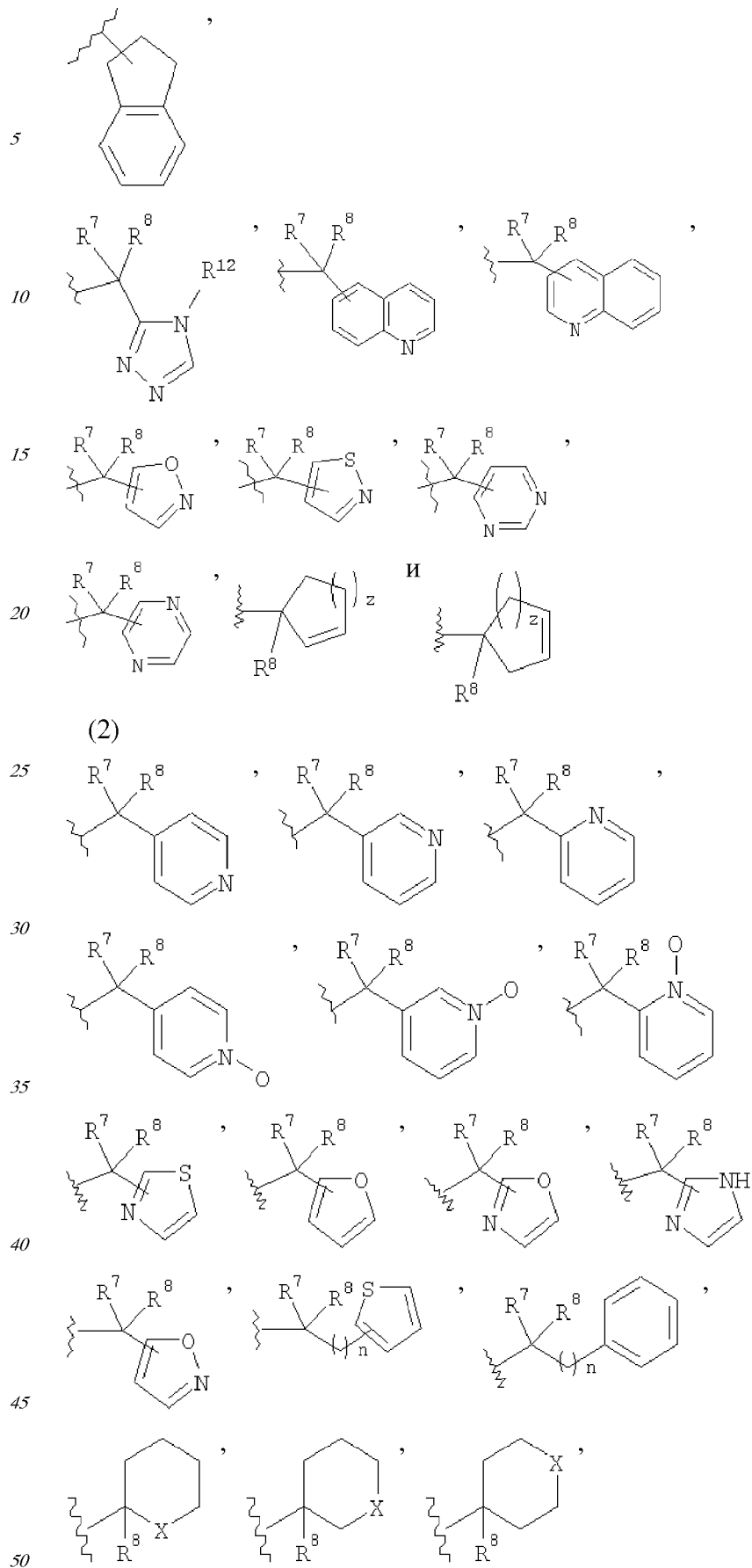


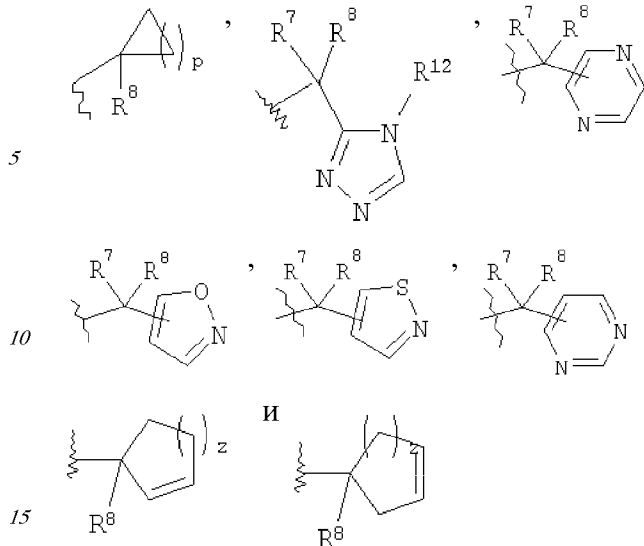
(IA)

40 и его фармацевтически приемлемых солей, сольватов или изомеров,
45 где A выбран из группы, включающей:
(1)

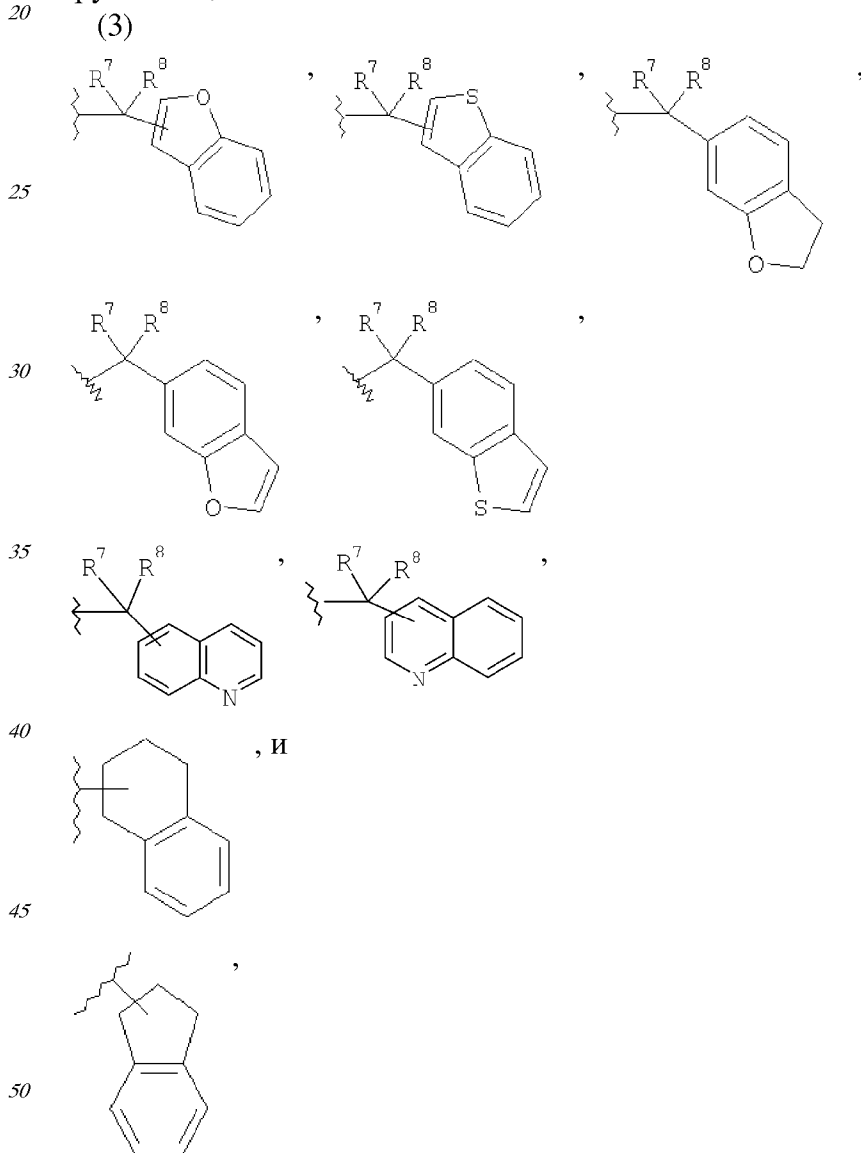








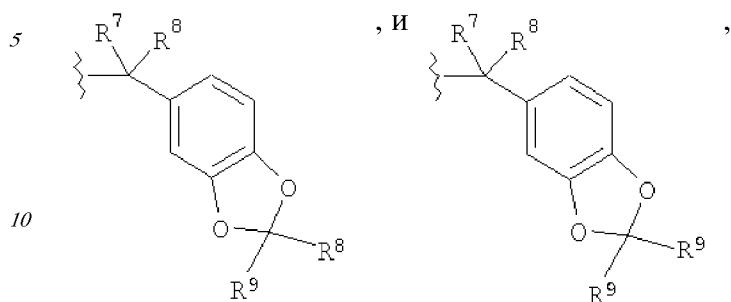
где приведенные выше циклы в указанных группах А содержат от 1 до 6 заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, содержащей группы R⁹;



где один или оба из приведенных выше циклов в указанных группах А содержат

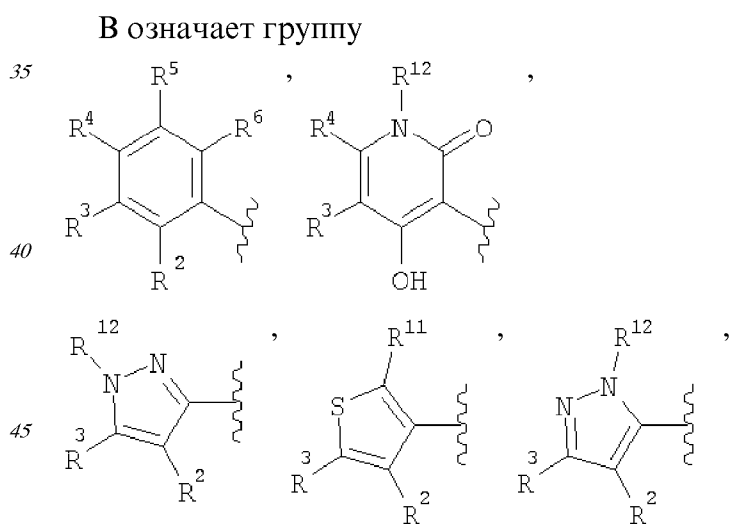
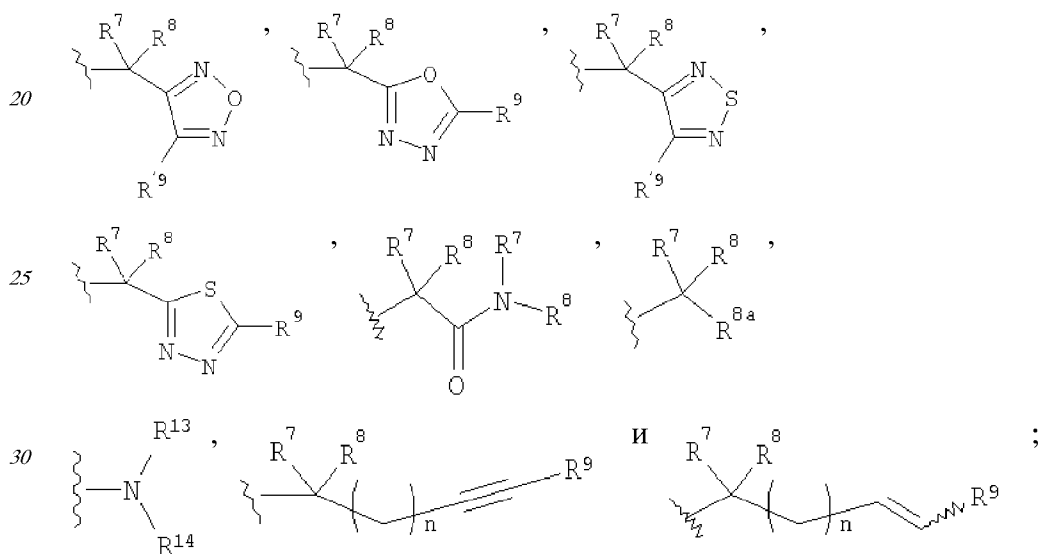
от 1 до 6 заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, содержащей: группы R⁹;

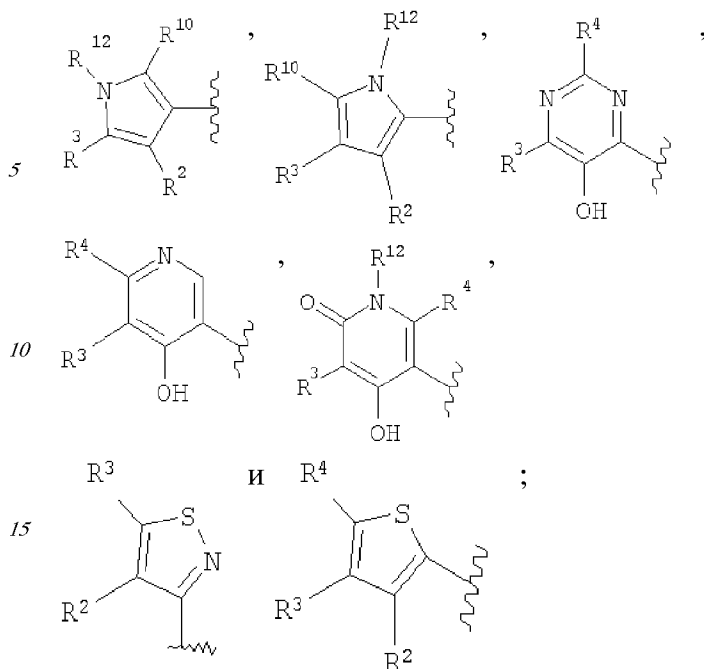
(4)



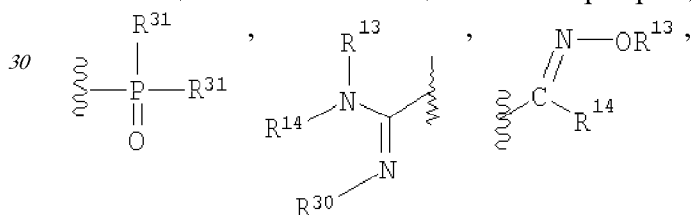
где приведенные выше фенильные циклы в указанных группах А содержат от 1 до 3 заместителей, каждый из которых независимо выбран из группы, содержащей: группы R⁹; и

(5)





20 n равно от 0 до 6; p равно от 1 до 5; X означает O, NH или S; z равно от 1 до 3;
 R^2 означает OH;
 R^3 выбран из группы, включающей: $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)CONR^{13}R^{14}$ и $-C(O)NR^{13}OR^{14}$;
 R^4 выбран из группы, включающей: водород, цианогруппу, галоген, лкил,
 25 алкоксил, $-OH$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{17}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$,
 $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}R^{13}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, незамещенный или замещенный арил,
 незамещенный или замещенный гетероарил,



где в указанной замещенной арильной группе имеется от 1 до 6 заместителей и
 каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ; и в
 указанной замещенной гетероарильной группе имеется от 1 до 6 заместителей и
 каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ;
 40 R^5 и R^6 являются одинаковыми или разными и независимо выбраны из группы,
 включающей водород, галоген, алкил, алкоксил, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-NO_2$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$,
 $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}OR^{14}$, цианогруппу, незамещенную или
 замещенную арильную группу и незамещенную или замещенную гетероарильную
 45 группу, где в указанной замещенной арильной группе имеется от 1 до 6 заместителей
 и каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ; в
 указанной замещенной гетероарильной группе имеется от 1 до 6 заместителей и
 каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ;
 50 R^7 и R^8 независимо выбраны из группы, включающей: H, незамещенный или
 замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или
 замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арилалкил, незамещенный
 или замещенный гетероарилалкил, незамещенный или замещенный циклоалкил,

незамещенный или замещенный циклоалкилалкил, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$, алкинил, алкенил и циклоалкенил; и где в указанных замещенных группах R^7 и R^8 имеется один или большее количество заместителей и каждый заместитель независимо

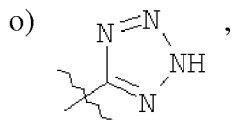
5 выбраны из группы, включающей:

- a) галоген,
- b) $-\text{CF}_3$,
- c) $-\text{COR}^{13}$,
- 10 d) $-\text{OR}^{13}$,
- e) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- f) $-\text{NO}_2$,
- g) $-\text{CN}$,
- 15 h) $-\text{SO}_2\text{OR}^{13}$,
- i) $-\text{Si}(\text{алкил})_3$, где каждый алкил выбран независимо,
- j) $-\text{Si}(\text{арил})_3$, где каждый алкил выбран независимо,
- k) $-(\text{R}^{13})_2\text{R}^{14}\text{Si}$, где каждый R^{13} выбран независимо,
- 20 l) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,
- m) $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- 25 o) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- p) $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{13}$,
- q) $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- r) $-\text{NR}^{13}\text{C}(\text{O})\text{R}^{14}$, и
- 30 s) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$;

R^{8a} выбран из группы, включающей: водород, алкил, циклоалкил и циклоалкилалкил;

радикалы R^9 независимо выбраны из группы, включающей:

- 35 a) $-\text{R}^{13}$,
- b) галоген,
- c) $-\text{CF}_3$,
- d) $-\text{COR}^{13}$,
- 40 e) $-\text{OR}^{13}$,
- f) $-\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- g) $-\text{NO}_2$,
- h) $-\text{CN}$,
- 45 i) $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$,
- j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{14}$,
- k) $-\text{NR}^{13}\text{COR}^{14}$,
- l) $-\text{CONR}^{13}\text{R}^{14}$,
- 50 m) $-\text{NR}^{13}\text{CO}_2\text{R}^{14}$,
- n) $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$,



5 р) алкил, содержащий в качестве заместителей одну или большее количество (например, одну) группу -ОН (например, $-(CH_2)_q OH$, где q равно 1-6, обычно от 1 до 2, а предпочтительно -1),

10 қ) алкил, содержащий в качестве заместителей одну или большее количество (например, одну) группу $-NR^{13}R^{14}$ (например, $-(CH_2)_q NR^{13}R^{14}$, где q равно 1 - 6, обычно от 1 до 2, а предпочтительно -1), и

г) $-N(R^{13})SO_2R^{14}$ (например, R^{13} означает H и R^{14} означает алкил, такой как метил); R^{10} и R^{11} независимо означают водород, алкил (например, C_1 - C_6 алкил, как метил),
 15 галоген, CF_3 , OCF_3 , $NR^{13}R^{14}$, $NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, OH, $C(O)OR^{13}$, SH, $SO_{(t)}NR^{13}R^{14}$, SO_2R^{13} , $NHC(O)R^{13}$, $NHSO_2NR^{13}R^{14}$, $NHSO_2R^{13}$, $C(O)NR^{13}R^{14}$, $C(O)NR^{13}OR^{14}$, $OC(O)R^{13}$ и
 цианогруппу;

20 R^{12} выбран из группы, включающей: водород, $-C(O)OR^{13}$, незамещенную или замещенную арильную, незамещенную или замещенную гетероарильную, незамещенный или замещенный арилалкил, незамещенную или замещенную циклоалкильную, незамещенную или замещенную алкильную, незамещенную или замещенную циклоалкилалкильную и незамещенную или замещенную
 25 гетероарилалкильную группу; где в замещенных группах R^{12} имеется от 1 до 6 заместителей и каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ;

R^{13} и R^{14} независимо выбраны из группы, включающей: H, незамещенный или
 30 замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил, незамещенный или замещенный арилалкил, незамещенный или замещенный гетероарилалкил, незамещенный или замещенный циклоалкил, незамещенный или замещенный циклоалкилалкил, незамещенный или замещенный гетероцикл, незамещенный или замещенный фторалкил и незамещенный или
 35 замещенный гетероциклоалкилалкил, где в указанных замещенных группах R^{13} и R^{14} имеется от 1 до 6 заместителей и каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: алкил, $-CF_3$, -ОН, алкоксил, арил, арилалкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил, $-N(R^{40})_2$, $-C(O)OR^{15}$,
 40 $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S(O)_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ при условии, что R^{15} означает не H, галоген и $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$; или

R^{13} и R^{14} , взятые совместно с атомом азота, к которому они присоединены в
 45 группах $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-CONR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-SO_tNR^{13}R^{14}$, $-NHSO_2NR^{13}R^{14}$, образуют незамещенное или замещенное насыщенное гетероциклическое кольцо, указанное кольцо
 необязательно содержит один дополнительный гетероатом, выбранный из группы,
 50 включающей: O, S и NR^{18} , где в замещенных циклизированных группах R^{13} и R^{14} имеется от 1 до 3 заместителей и все заместители независимо выбраны из группы, включающей: алкил, арил, гидроксил, гидроксилалкил, алкоксил, алкоксиалкил, арилалкил, фторалкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, гетероарил, гетероарилалкил,

аминогруппу, $-C(O)OR^{15}$, $-C(O)NR^{15}R^{16}$, $-S_tNR^{15}R^{16}$, $-C(O)R^{15}$, $-SO_2R^{15}$ при условии, что R^{15} означает не H, $-NHC(O)NR^{15}R^{16}$, $-NHC(O)OR^{15}$, галоген и гетероциклоалкенильную группу;

5 R^{15} и R^{16} независимо выбраны из группы, включающей: H, алкил, арил, арилалкил, циклоалкил и гетероарил;

R^{17} выбран из группы, включающей: $-SO_2$ алкил, $-SO_2$ арил, $-SO_2$ циклоалкил и $-SO_2$ гетероарил;

10 R^{18} выбран из группы, включающей: H, алкил, арил, гетероарил, $-C(O)R^{19}$, $-SO_2R^{19}$ и $-C(O)NR^{19}R^{20}$;

R^{19} и R^{20} независимо выбраны из группы, включающей: алкил, арил и гетероарил;

15 R^{30} выбран из группы, включающей: алкил, циклоалкил, $-CN$, $-NO_2$ и $-SO_2R^{15}$ при условии, что R^{15} не означает H;

радикалы R^{31} независимо выбраны из группы, включающей: незамещенный или замещенный алкил, незамещенный или замещенный арил, незамещенный или замещенный гетероарил и незамещенный или замещенный циклоалкил; где в замещенных группах R^{31} имеется от 1 до 6 заместителей и каждый заместитель независимо выбран из группы, включающей: группы R^9 ;

радикалы R^{40} независимо выбраны из группы, включающей: H, алкил и циклоалкил; и

25 t равно 0, 1 или 2;

причем

"алкил" и "алкокси" включают от 1 до 20 атомов углерода, если не указано другое, "алкенил" включает от 2 до 20 атомов углерода, если не указано другое, 30 "алкинил" включает от 2 до 15 атомов углерода, если не указано другое, "арил" включает от 6 до 14 атомов углерода, "циклоалкил" и "циклоалкенил" включают от 3 до 10 атомов углерода, "гетероарил" включает от 5 до 14 циклических атомов, причем один или большее

35 количество атомов циклической системы выбраны, по отдельности или в комбинации, из азота, кислорода и серы,

или соединения по одному из пп.1-43 для приготовления лекарственного средства для лечения заболевания, опосредуемого СХС-хемокином, выбранного из группы, включающей псориаз, atopический дерматит, угри, астму, хроническое 40 обструктивное заболевание легких, респираторное заболевание взрослых, артрит, воспалительное заболевание кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, септический шок, эндотоксический шок, грамотрицательный сепсис, синдром токсического шока, удар, реперфузионное поражение сердца и почек, гломерулонефрит или тромбоз, болезнь Альцгеймера, реакцию "трансплантант против хозяина", отторжение аллотрансплантата, муковисцидоз, малярию, острый 45 респираторный дистресс-синдром, аллергическую реакцию замедленного типа, атеросклероз и ишемию головного мозга и сердца, и рак.

45. Применение по п.44, отличающееся тем, что в случае приготовления лекарственного средства для лечения рака соединение формулы (1A) или соединение по одному из пп.1-43 используют в комбинации с дополнительным противораковым агентом.

46. Применение по п.45, отличающееся тем, что противораковый агент выбран из

группы, включающей алкилирующие агенты, антиметаболиты, природные продукты и их производные, гормоны, антигормоны, противоангиогенезные агенты и стероиды и синтетические препараты.

5 47. Применение по одному из пп.45-46, в котором подвергающимися лечению раком является меланома, рак желудка или немелкоклеточный рак легких.

48. Применение соединения формулы (IA), указанной в п.44, или соединения по одному из пп.1-43 для приготовления лекарственного средства для ингибирования ангиогенеза.

10 49. Применение по п.48, отличающееся тем, что соединение формулы (IA) или соединение по одному из пп.1-43 используют в комбинации с дополнительным, по меньшей мере, одним противоангиогенезным агентом.

15 50. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами лиганда рецепторов CXCR1- и/или CXCR2-хемокина, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение формулы (IA), указанной в п.44, или соединение по одному из пп.1-43 в эффективном количестве.

20

25

30

35

40

45

50