

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 021527

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.07.30

(21) Номер заявки
201270824

(22) Дата подачи заявки
2011.07.12

(51) Int. Cl. C07D 487/06 (2006.01)
C07D 487/16 (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ПРОДУКЦИИ БЕТА-АМИЛОИДА

(31) 61/364,425

(32) 2010.07.15

(33) US

(43) 2013.04.30

(86) PCT/US2011/043628

(87) WO 2012/009309 2012.01.19

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЙЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

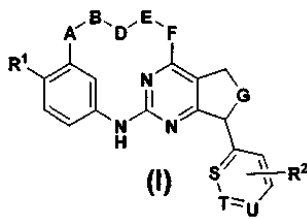
(72) Изобретатель:
Бой Кеннет М., Гернон Джейсон М.,
Макор Джон Е., Томпсон III Лорин А.,
У Юн-Цзинь, Чжан Юньхуй (US)

(74) Представитель:
Лыу Т.Н. (RU)

(56) WO-A1-2009087127

CONDE S.: "[beta]-amyloid peptide as a target for treatment of Alzheimer's disease", EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC PATENTS, INFORMA HEALTHCARE, GB, vol. 12, no. 4, 1 January 2002 (2002-01-01), pages 503-512, XP002276299, ISSN: 1354-3776, DOI: 10.1517/13543776.12.4.503, the whole document

(57) В изобретении представлены соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли



модулирующие продукцию β -амилоидного пептида (β -AP), которые можно применять в лечении болезни Альцгеймера и других патологических состояний, вызываемых продукцией β -амилоидного пептида (β -AP).

B1

021527

021527

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединениям, которые являются ингибиторами продукции β -амилоидного пептида (А β), а также к способам лечения болезни Альцгеймера (БА) и других патологических состояний, связанных с продукцией β -амилоида, с применением данных соединений. Кроме того, изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим данные соединения.

Уровень техники

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, начало которого характеризуется потерей памяти и дальнейшее развитие которого приводит к таким последствиям, как тяжелое нарушение познавательных способностей, изменение поведения и нарушение моторной функции (Grundman, M. et al., Arch Neurol. (2004), 61: 59-66; Walsh, D.M. et al., Neuron (2004), 44: 181-193). БА представляет собой самую распространенную форму деменции и является третьей основной причиной смерти после сердечно-сосудистых расстройств и рака. Негативные последствия БА значительны, к ним относятся страдание пациентов и членов их семей, а также выключение пациентов и лиц, осуществляющих за ними уход, из производственной деятельности. В настоящее время отсутствуют методики лечения, которые эффективно предупреждают БА или устраняют клинические симптомы и лежащую в их основе патофизиологию.

Для подтверждения диагноза БА у пациента, страдавшего деменцией, необходимо провести гистологическое исследование на вскрытии, чтобы оценить количество и локализацию нейритических бляшек и нейрофибриллярных клубков (Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. Neurobiol. Aging (1997), 18: S1-2). Аналогичные изменения наблюдаются у пациентов, страдающих трисомией 21 (болезнью Дауна). Бляшки преимущественно состоят из β -амилоидных (А β) пептидов, которые образуются в результате последовательного протеолитического расщепления предшественника бета-амилоида (APP) β -секретазой (BACE, от англ. β -site APP-cleaving enzyme) с образованием N-концевого фрагмента APP и γ -секретазой с образованием C-концевого фрагмента APP (Selkoe, D.J., Physiol. Rev. (2001), 81: 741-766). γ -Секретаса представляет собой трансмембранный белковый комплекс, который включает никастрин, Aph-1, PEN-2 и либо пресенилин-1 (PS-1), либо пресенилин-2 (PS-2) (Wolfe, M.S. et al., Science (2004), 305: 1119-1123). Считается, что PS-1 и PS-2 содержат каталитические сайты γ -секретазы.

А β 40 представляет собой наиболее распространенную форму синтезируемых А β (80-90%), тогда как А β 42 наиболее тесно связан с патогенезом БА. В частности, мутации в генах APP, PS-1 и PS-2, приводящие к редким наследственным формам БА, вызывают образование А β 42-агрегатов, являющихся первичными токсическими продуктами (Selkoe, D.J., Physiol. Rev. (2001), 81: 741-766). Имеющиеся данные дают возможность предположить, что олигомерные протофибриллярные и внутриклеточные А β 42 играют значительную роль в патологическом процессе (Geary, J.P. et al., Nat. Neurosci. (2005), 8: 79-84). Ингибиторы ферментов, участвующих в образовании А β 42, таких как γ -секретаса, представляют собой потенциальные базисные лекарства для лечения БА.

Есть основания считать, что уменьшение уровня А β в головном мозге путем ингибирования γ -секретазы может препятствовать появлению и прогрессированию БА (Selkoe, D., Physiol. Rev. (2001), 81: 741-766; Wolfe, M., J. Med. Chem. (2001), 44: 2039-2060). Появляются данные о роли А β в других заболеваниях, включающих легкое когнитивное нарушение (ЛКН), болезнь Дауна, церебральную амилоидную ангиопатию (САА), деменцию с тельцами Леви (DLB), боковой амиотрофический склероз (ALS-D), миозит с включенными тельцами (IBM) и возрастную дегенерацию желтого пятна. Соответственно, соединения, которые ингибируют γ -секретазу и уменьшают продукцию А β , можно было бы с успехом использовать в лечении этих или других А β -обусловленных заболеваний.

Избыточная продукция и/или замедленный клиренс А β приводят к развитию САА (Thal, D. et al., J. Neuropath. Exp. Neuro. (2002), 61: 282-293). У пациентов, страдающих данным заболеванием, сосудистые амилоидные депозиты вызывают дегенерацию стенок сосудов и аневризмы, что может являться причиной 10-15% геморрагических инсультов у пожилых пациентов. Как и в случае БА, мутации в гене, кодирующем А β , приводят к развитию ранней формы САА, называемой церебральная геморрагия с амилоидозом голландского типа, а у мышей, экспрессирующих данный мутантный белок, развивается САА, похожая на соответствующее заболевание у человека. Соединения, которые снижают уровень А β , могли бы замедлить или предотвратить развитие САА.

Проявлениями DLB являются зрительные галлюцинации, бред и паркинсонизм. Интересно, что мутации, обнаруженные у пациентов, страдающих наследственными формами БА, и вызывающие накопление А β в виде депозитов, также могут вызывать образование телец Леви и симптомы DLB (Yokota, O. et al., Acta Neuropathol. (Berl.) (2002), 104: 637-648). Кроме того, у некоторых пациентов, страдающих DLB, имеются депозиты А β , схожие с депозитами А β , характерными для БА (Deramecourt, V. et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol. (2006), 65: 278-288). На основе этих данных можно предположить, что А β , по-видимому, является причиной патологии, обусловленной тельцами Леви, которая характерна для DLB, и поэтому соединения, которые снижают уровень А β , могли бы замедлить или предотвратить развитие DLB.

Приблизительно у 25% пациентов, страдающих ALS, имеет место значительная по своей выраженности деменция или афазия (Hamilton, R.L. et al., *Acta Neuropathol. (Berl.)* (2004), 107: 515-522). У большей части (~60%) этих пациентов (называемых ALS-D-пациентами) обнаружены убиквитин-позитивные включения, содержащие в основном белок TDP-43 (Neumann, M. et al., *Science* (2006), 314: 130-133). Приблизительно 30% ALS-D-пациентов имеют амилоидные бляшки, похожие на A β -бляшки, вызывающие деменцию (Hamilton, R.L. et al., *Acta Neuropathol. (Berl.)* (2004), 107: 515-522). Для выявления данных пациентов следует использовать визуализирующие агенты для определения амилоидных бляшек, потенциально для лечения данных пациентов можно было бы использовать соединения, которые снижают уровень A β .

IBM представляет собой редкое возрастное дегенеративное заболевание скелетных мышц. Появление депозитов A β в мышцах пациентов, страдающих IBM, и рекапитуляция некоторых аспектов данного заболевания путем моделирования повышенной экспрессии APP в мышцах трансгенных мышей подтверждают другие данные о роли A β в развитии IBM (см. обзор Murphy, M.P. et al., *Neurology* (2006), 66: S65-68). Соединения, которые снижают уровень A β , могли бы замедлить или предотвратить развитие IBM.

Установлено, что при возрастной дегенерации желтого пятна A β является одним из компонентов старческих бляшек, внеклеточных депозитов, расположенных под пигментным эпителием сетчатки (RPE) (Anderson, D.H. et al., *Exp. Eye Res.* (2004), 78: 243-256). Недавние исследования на мышах показали возможную связь A β и дегенерации желтого пятна (Yoshida, T. et al., *J. Clin. Invest.* (2005), 115: 2793-2800). Обнаружено, что у пациентов, страдающих БА, увеличено депонирование A β и имеют место супрануклеарные катаракты (supranuclear cataracts) (Goldstein, L.E. et al., *Lancet* (2003), 361: 1258-1265). Соединения, которые снижают уровень A β , могли бы замедлить или предотвратить развитие возрастной дегенерации желтого пятна.

Соединения, которые ингибируют гамма-секретазу, также могут быть использованы в лечении патологических состояний, ассоциированных с потерей миелинизации, например рассеянного склероза (Watkins, T.A. et al., *Neuron* (2008), 60: 555-569).

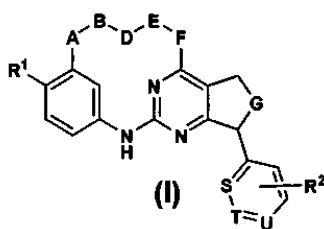
Недавние исследования, выполненные учеными Медицинского Центра при Джорджтаунском университете, дают возможность предположить, что ингибиторы гамма-секретазы могут предотвращать продолжительные нарушения, вызванные травматическим повреждением головного мозга (Loane, D.J. et al., *Nature Medicine* (2009): 1-3).

Логично предположить, что блокирование активности указанных секретаз приводит к снижению уровня A β . Дополнительный подход состоит в избирательном уменьшении продукции A β 1-42 путем воздействия определенными соединениями, которые направляют расщепление APP γ -секретазой в сторону формирования альтернативных более коротких форм A β . Данные короткие формы, по-видимому, обладают меньшей способностью агрегировать, и растворы данных коротких форм A β являются менее нейротоксичными, чем растворы A β 1-42 (см. Barten, Donna M.; Meredith, Jere E., Jr.; Zaczek, Robert; Houston, John G.; Albright, Charles F. *Drugs in R&D* (2006), 7(2), 87-97). Соответственно, соединения, которые избирательно уменьшают продукцию A β 1-42, и фармацевтические композиции, содержащие данные соединения, являются лечебными агентами, которые предотвращают повреждение, вызываемое сверхпродукцией A β , и могут быть использованы в лечении болезни Альцгеймера, болезни Дауна, САА и миозита с включенными тельцами, DLB и других расстройств, связанных со сверхпродукцией A β .

Поэтому в данной области техники существует необходимость в новых соединениях, которые ингибируют продукцию β -амилоидного пептида (A β), а также в композициях, содержащих данные соединения, и способах лечения с применением данных соединений.

Сущность изобретения

Согласно первому аспекту настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли



где R¹ представляет собой нитрильную группу или представляет собой пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из атома азота, кислорода и серы, где указанное гетероароматическое кольцо необязательно имеет в качестве заместителей одну или две группы, выбранные из атома галогена, галоген-C₁₋₆алкила, гидроксила, амина, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкила;

А выбран из О и СН₂ или представляет собой связь;

В выбран из $-(CH_2)_n-$, $-CH=CH-$ (цис), $-CH=CH-$ (транс) и $-(CH_2)_nCH(R^3)-$;

D выбран из O, NR^3 , $-CH(OH)-$, $-CH(OR^3)-$ и $-CH(N[R^3]_2)-$ или представляет собой связь;

E выбран из $-(CH_2)_n-$, $-CH=CH-$ (цис), $-CH=CH-$ (транс) и $-(CH_2)_nCH(R^3)-$;

F выбран из O и NR^3 или представляет собой связь;

G выбран из $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, NR^3 и $-N(R^3)-CH_2-$;

S, T и U независимо выбраны из атома углерода и атома азота, при условии, что не более чем один из S, T и U представляет собой атом азота;

R^2 необязательно представляет собой одну, две или три группы, выбранные из атома галогена, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , C_{1-4} алкила и CN;

R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил или атом водорода;

n имеет значение 0-3.

Согласно первому варианту осуществления первого аспекта настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, где R^1 представляет собой пятичленное гетероароматическое кольцо, содержащее два атома азота, которое имеет в качестве заместителя группу галогена.

Согласно второму варианту осуществления первого аспекта настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, где R^1 представляет собой пятичленное гетероароматическое кольцо, содержащее три атома азота, которое имеет в качестве заместителя алкильную группу.

Согласно третьему варианту осуществления первого аспекта настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, где R^1 представляет собой CN.

Согласно четвертому варианту осуществления первого аспекта настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, где A представляет собой атом кислорода.

Согласно пятому варианту осуществления первого аспекта настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, где B-D-E представляет собой $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_n-$, где указанный олефин имеет цис- или транс-конфигурацию.

Согласно шестому варианту осуществления первого аспекта настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, где B-D-E представляет собой $-(CH_2)_n-$.

Согласно седьмому варианту осуществления первого аспекта настоящего изобретения предложено соединение формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, где F представляет собой NH, NMe или NEt.

Согласно второму аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения расстройств, чувствительных к уменьшению продукции β -амилоидного пептида, содержащая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

Согласно третьему аспекту настоящего изобретения предложен способ лечения расстройств, чувствительных к уменьшению продукции β -амилоидного пептида, у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, который включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли. Согласно первому варианту осуществления третьего аспекта изобретения указанное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера (БА), болезни Дауна, легкого когнитивного нарушения (ЛКН), церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА), деменции с тельцами Леви (ДТЛ), бокового амиотрофического склероза (ALS-D), миозита с включенными тельцами (IBM), возрастной дегенерации желтого пятна и рака. Согласно второму варианту осуществления третьего аспекта изобретения указанное расстройство выбрано из болезни Альцгеймера и болезни Дауна. Согласно третьему варианту осуществления третьего аспекта изобретения указанное расстройство представляет собой болезнь Альцгеймера.

Другие аспекты настоящего изобретения могут включать подходящие комбинации вариантов осуществления изобретения, раскрытых в данном описании.

Другие аспекты и варианты осуществления изобретения можно найти в данном описании.

Подробное описание изобретения

Описание настоящего изобретения должно быть истолковано в соответствии с законами и принципами образования химических связей. В некоторых случаях для того, чтобы поместить заместитель в определенное положение, необходимо удалить атом водорода.

Необходимо понимать, что соединения, включенные в объем настоящего изобретения, соответствуют требованиям, предъявляемым к стабильности соединений, которые используются в качестве фармацевтических агентов.

Подразумевается, что определение любого заместителя или переменной в конкретном положении молекулы не зависит от определений данного заместителя или переменной, когда они расположены в других местах этой же молекулы.

Все патенты, заявки на патенты и ссылка на литературу, упомянутые в описании изобретения, включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте. В случае расхождения с указанными источниками настоящее описание, включая определения, будет иметь преимущественную силу.

В некоторых случаях количество атомов углерода в конкретной группе указано перед названием группы. Например, термин "галоген- C_{1-6} алкокси" означает галогеналкоксигруппу, содержащую от одного до шести атомов углерода, а термин " C_{1-4} алкокси- C_{1-2} алкил" означает алкоксигруппу, содержащую от одной до четырех алкоксигрупп, соединенных с основной молекулярной группировкой через алкильную группу, содержащую один или два атома углерода. Во всех случаях, когда использованы такие названия, они заменяют собой все другие определения, содержащиеся в данном описании.

В контексте данного описания формы единственного числа существительных включают формы множественного числа, если из контекста ясно не следует иное.

Если где-либо в тексте ясно не указано иное, описанные ниже термины имеют следующие значения.

Термин "алкокси" в контексте данного описания относится к алкильной группе, соединенной с основной молекулярной группировкой через атом кислорода.

Термин "алкоксиалкил" в контексте данного описания относится к алкильной группе, имеющей в качестве заместителей одну, две или три алкоксигруппы.

Термин "алкоксикарбонил" в контексте данного описания относится к алкоксигруппе, соединенной с основной молекулярной группировкой через карбонильную группу.

Термин "алкил" в контексте данного описания относится к группе, происходящей от насыщенного углеводорода с нормальной или разветвленной цепью, содержащего от одного до десяти атомов углерода.

Термин "алкиламино" в контексте данного описания относится к $-NHR^x$, где R^x представляет собой алкильную группу.

Термин "алкиламиноалкокси" в контексте данного описания относится к алкиламиногруппе, соединенной с основной молекулярной группировкой через алкоксигруппу.

Термин "алкилкарбонил" в контексте данного описания относится к алкильной группе, соединенной с основной молекулярной группировкой через карбонильную группу.

Термин "алкилсульфонил" в контексте данного описания относится к алкильной группе, соединенной с основной молекулярной группировкой через сульфонильную группу.

Термин "алкилсульфониламида" в контексте данного описания относится к $-C(O)NHS(O)_2R^x$, где R^x представляет собой алкильную группу.

Термин "амино" в контексте данного описания относится к $-NH_2$.

Термин "циано" в контексте данного описания относится к $-CN$.

Термин "циклоалкил" в контексте данного описания относится к насыщенной моноциклической углеводородной кольцевой системе, содержащей от трех до четырнадцати атомов углерода и не содержащей гетероатомов.

Термин "циклоалкиламино" в контексте данного описания относится к $-NHR^x$, где R^x представляет собой циклоалкильную группу.

Термин "диалкиламино" в контексте данного описания относится к $-NR^xR^y$, где каждый из R^x и R^y представляет собой алкильную группу.

Термин "диалкиламиноалкокси" в контексте данного описания относится к диалкиламиногруппе, соединенной с основной молекулярной группировкой через алкоксигруппу.

Термин "диметиламино" в контексте данного описания относится к $-N(CH_3)_2$.

Термины "галоген" и "атом галогена" в контексте данного описания относятся к F, Cl, Br и I.

Термин "галогеналкокси" в контексте данного описания относится к алкоксигруппе, имеющей в качестве заместителей один, два, три или четыре атома галогена.

Термин "галогеналкил" в контексте данного описания относится к алкильной группе, имеющей в качестве заместителей один, два, три или четыре атома галогена.

Термин "водород" или "H" в контексте данного описания относится к атому водорода, включая его изотопы.

Термин "гидрокси" в контексте данного описания относится к $-OH$.

Термин "метиламино" в контексте данного описания относится к $-NHCH_3$.

Термин "сульфонил" в контексте данного описания относится к $-SO_2-$.

Следует понимать, что изобретение включает все стереохимические формы, или их смеси, которые способны уменьшать продукцию β -амилоидного пептида.

Некоторые соединения согласно настоящему изобретению также могут существовать в различных стабильных конформационных формах, которые могут быть разделены. Торсионная асимметрия, обусловленная ограниченным вращением вокруг асимметричной простой связи, например, вследствие стерического препятствия или напряжения кольца, может быть использована для разделения разных конформеров. Настоящее изобретение включает каждый конформационный изомер указанных соединений и их смеси.

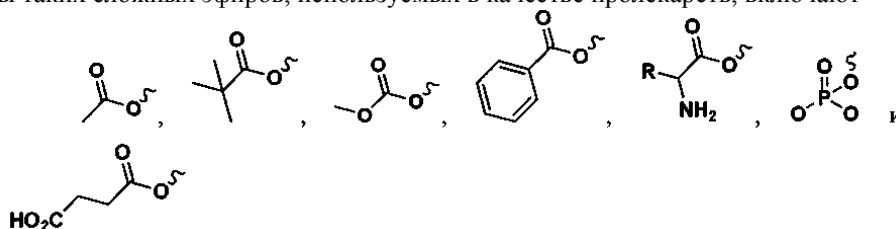
Некоторые соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в цвиттер-ионной форме, и настоящее изобретение включает каждую цвиттер-ионную форму данных соединений и смеси указанных форм.

Фармацевтически приемлемые соли и пролекарства соединений, раскрытых в данном описании, включены в объем настоящего изобретения.

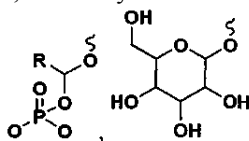
Подразумевается, что термин "фармацевтически приемлемая соль" в контексте данного описания и формулы изобретения включает нетоксичные соли присоединения оснований. Подходящие соли включают соли, образованные органическими и неорганическими кислотами, такими как, без ограничения, соляная кислота, бромисто-водородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, метансульфоновая кислота, уксусная кислота, винная кислота, молочная кислота, сульфоновая кислота, лимонная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, сорбиновая кислота, аконитовая кислота, салициловая кислота, фталевая кислота и т.п. Подразумевается, что термин "фармацевтически приемлемая соль" в контексте данного описания также включает соли кислотных групп, такие как карбоксилат, с такими противоионами, как ион аммония, соли щелочных металлов, в особенности соли натрия или калия, соли щелочно-земельных металлов, в особенности соли кальция или магния, и соли с подходящими органическими основаниями, такими как низшие алкиламины (метиламин, этиламин, циклогексиламин и тому подобное), или с замещенными низшими алкиламинами (например с гидроксил-замещенными алкиламинами, такими как диэтанолламин, триэтанолламин или трис(гидроксиэтил)-аминометан), или с такими основаниями, как пиперидин или морфолин.

Как указано выше, соединения согласно изобретению также включают "пролекарства". Термин "пролекарство" в контексте данного описания включает термин "сложные эфиры в качестве пролекарств" и термин "простые эфиры в качестве пролекарств". Термин "сложные эфиры в качестве пролекарств" в контексте данного описания включает сложные эфиры и карбонаты, полученные в результате взаимодействия одного или более чем одного гидроксила соединений формулы I либо с алкил-, алкокси- или арил-замещенными ацилирующими агентами, либо с фосфорилирующим агентом (в соответствии с методиками, известными специалистам в данной области техники), приводящего к образованию ацетатов, пивалатов, метилкарбонатов, бензоатов, сложных эфиров аминокислот, фосфатов, сложных полуэфиров кислот, таких как малонаты, сукцинаты или глутараты, и т.п. Согласно некоторым вариантам осуществления изобретения сложные эфиры аминокислот могут являться особенно предпочтительными.

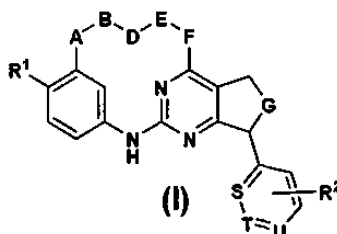
Примеры таких сложных эфиров, используемых в качестве пролекарств, включают



Термин "простые эфиры в качестве пролекарств" включает как фосфатацетали, так и О-глюкозиды. Типичные примеры таких простых эфиров, используемых в качестве пролекарств, включают



Как указано выше, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли:



где R^1 представляет собой нитрильную группу или представляет собой пяти- или шестичленное гетероароматическое кольцо, содержащее от одного до трех гетероатомов, независимо выбранных из атома азота, кислорода и серы, где указанное гетероароматическое кольцо необязательно имеет в качестве заместителей одну или две группы, выбранные из атома галогена, галоген- C_{1-6} алкила, гидроксила, amino, C_{1-6} алкокси и C_{1-6} алкила;

A выбран из O и CH_2 или представляет собой связь;

B выбран из $-(CH_2)_n-$, $-CH=CH-$ (цис), $-CH=CH-$ (транс) и $-(CH_2)_nCH(R^3)-$;

D выбран из O, NR^3 , $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ и $-\text{CH}(\text{N}[\text{R}^3]_2)-$ или представляет собой связь;

E выбран из $-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$ (цис), $-\text{CH}=\text{CH}-$ (транс) и $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{R}^3)-$;

F выбран из O и NR^3 или представляет собой связь;

G выбран из $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, NR^3 и $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$;

S, T и U независимо выбраны из атома углерода и атома азота, при условии, что не более чем один из S, T и U представляет собой атом азота;

R^2 необязательно представляет собой одну, две или три группы, выбранные из атома галогена, C_{1-4} алкокси, OCF_3 , C_{1-4} алкила, CN;

R^3 независимо представляет собой C_{1-4} алкил или атом водорода;

n имеет значение 0-3.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения R^1 представляет собой пятичленное гетероароматическое кольцо, содержащее два атома азота, которое имеет в качестве заместителя группу галогена.

Согласно другому варианту осуществления изобретения R^1 представляет собой пятичленное гетероароматическое кольцо, содержащее три атома азота, которое имеет в качестве заместителя алкильную группу, более предпочтительно метильную группу.

В другом предпочтительном варианте осуществления изобретения R^1 представляет собой -CN.

Согласно еще одному варианту осуществления изобретения в соединениях формулы (I) A представляет собой атом кислорода.

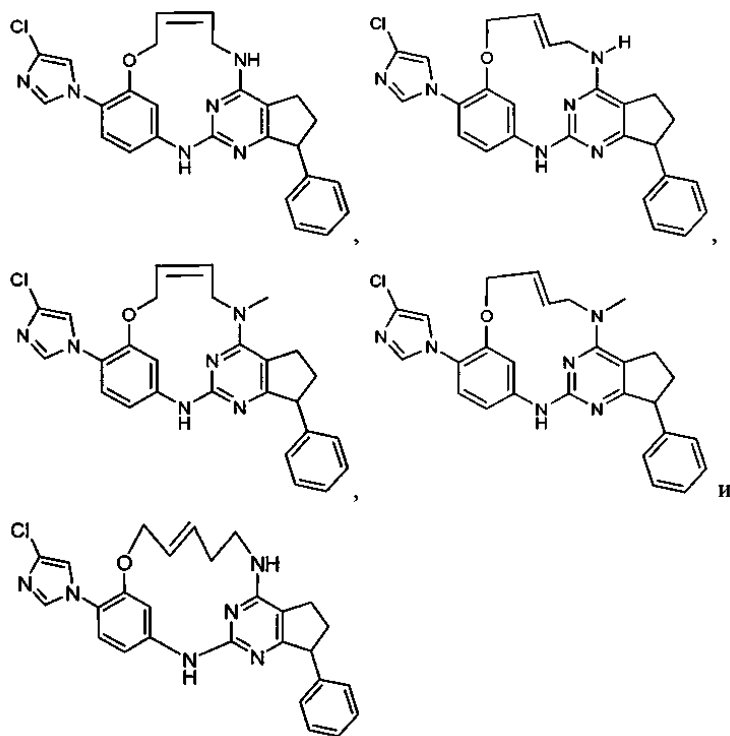
Согласно другому варианту осуществления изобретения B-D-E представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_n-$, где указанный олефин имеет цис- или транс-конфигурацию. Согласно еще одному варианту осуществления изобретения B-D-E представляет собой $-(\text{CH}_2)_n-$, где n имеет значение 3 или 4. В предпочтительном варианте осуществления изобретения B-D-E представляет собой $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$.

Согласно другому варианту осуществления изобретения B-D-E-F представляет собой $-(\text{CH}_2)_n\text{CH}(\text{R}^3)\text{NR}^3-$ или $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}^3-(\text{CH}_2)_n-$.

В предпочтительном варианте осуществления изобретения F представляет собой NH, NMe или NEt, где "Me" означает метил и "Et" означает этил.

Кроме того, в предпочтительном варианте осуществления изобретения G представляет собой $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{N}(\text{R}^3)\text{CH}_2-$.

Некоторые предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению включают следующие соединения:



Кроме того, предпочтительные соединения также включают следующие соединения:

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-19-фенил-3,10,13,14,15,17,18,19-октагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*j*][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецин;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-19-фенил-3,10,13,14,15,17,18,19-октагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*j*][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецин;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-19-фенил-3,10,13,14,15,17,18,19-октагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*j*][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецин;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-19-фенил-10,11,13,14,15,17,18,19-октагидро-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]диоксатриазациклооктадецин;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-13-метил-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-19-фенил-3,10,11,12,13,14,15,17,18,19-декагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*j*][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецин;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазациклогептадецин;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазаациклогептадецин;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-17-(2,4-дифторфенил)-13-метил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин;

(11*Z*)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*E*)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-циано-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*Z*)-7-циано-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*E*)-7-циано-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-циано-19-(4-фторфенил)-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10*H*-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазаациклооктадецин;

7-циано-19-(4-фторфенил)-12-метил-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10*H*-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазаациклооктадецин;

(11*Z*)-7-циано-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*Z*)-7-циано-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*E*)-7-циано-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-циано-13-метил-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин;

7-циано-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-циано-17-(2,4-дифторфенил)-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин;

7-циано-14-метил-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-циано-17-(2,4-дифторфенил)-13-метил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин;

(11*Z*)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазациклогептадецин;

(11*E*)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазациклогептадецин;

7-циано-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазациклогептадецин;

(11*Z*)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*E*)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*Z*)-14-метил-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*Z*)-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*E*)-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11Z)-14-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11Z)-18-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11E)-18-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

14-метил-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

14-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11Z)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11E)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11Z)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11E)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

19-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10*H*-16,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазациклооктадецин;

19-(4-фторфенил)-12-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10*H*-16,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазациклооктадецин;

(11*Z*)-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

(11*Z*)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-
гексагидро-15,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксadiaзациклогептадецин;

(11*E*)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-
гексагидро-15,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксadiaзациклогептадецин;

13-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-17-фенил-11,12,13,15,16,17-
гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин;

18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-
октагидро-15,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксadiaзациклогептадецин;

17-(2,4-дифторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-11,12,13,15,16,17-
гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин;

18-(2,4-дифторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

13-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-17-(4-фторфенил)-
11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин;

18-(2,4-дифторфенил)-13-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-3*H*-15,2-(азено)-4,8-
(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин,
18-(4-фторфенил)-3,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-10*H*-2,15-(азено)-4,8-
(метено)циклопента[*h*][1,4,10,12]оксатриазациклогептадецин-7-карбонитрил;
(11*E*)-7-циано-18-(4-фторфенил)-18-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-
15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;
(11*Z*)-7-циано-18-(4-фторфенил)-18-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-
15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;
19-(4-фторфенил)-17-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
11,12,13,14,16,17,18,19-октагидро-10*H*-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-
h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;
7-циано-19-(4-фторфенил)-17-метил-11,12,13,14,16,17,18,19-октагидро-
10*H*-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;
18-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин-11(3*H*)-ол;
7-циано-18-(4-фторфенил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-
8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин-11(3*H*)-ол и
(11*Z*)-14,17-диметил-7-циано-19-(4-фторфенил)-13,14,16,17,18,19-
гексагидро-10*H*-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-
h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин;

или их фармацевтически приемлемые соли.

Если в терапевтических целях терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, может быть введено в виде необработанного химического соединения, активный ингредиент может быть представлен в виде фармацевтической композиции. Соответственно, в изобретении дополнительно предложены фармацевтические композиции, которые включают терапевтически эффективное количество соединений формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, и один или более чем один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. Соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, являются такими, как описано выше. Носитель(и), разбавитель(и) или эксципиент(ы) должен (должны) быть приемлемым(и) в смысле его (их) совместимости с другими ингредиентами препарата и не наносить вред реципиенту. В соответствии с другим аспектом изобретения также предложен способ получения фармацевтического препарата, включающий смешивание соединения формулы (I), включая его фармацевтически приемлемые соли, с одним или более чем одним фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или эксципиентом.

Доза соединений формулы I, необходимая для достижения терапевтического эффекта, зависит не только от таких факторов, как возраст, масса тела и пол пациента, способа введения, но также от желаемой степени уменьшения продукции β -АР и эффективности конкретного используемого соединения в отношении конкретного нарушения, вызываемого данным заболеванием. Следует также принимать во внимание, что лечебная доза конкретного соединения может быть введена в виде стандартной лекарственной формы и что данная стандартная лекарственная форма, подобранная специалистом, отражает относительный уровень активности соединения. Решение о назначении конкретной дозы и частоты введения (сколько раз в сутки следует проводить введение) принимается по усмотрению врача. С целью получения желаемого терапевтического эффекта дозы могут быть подобраны в соответствии с конкретными обстоятельствами, указанными в настоящем изобретении.

Для млекопитающего, включая человека, имеющего или возможно имеющего любое заболевание, связанное с продукцией β -АФ, подходящая суточная доза соединения формулы I или фармацевтической композиции, содержащей указанное соединение, находится в диапазоне от приблизительно 0,05 до приблизительно 10 мг/кг, предпочтительно от приблизительно 0,1 до 2 мг/кг, при парентеральном введении.

При пероральном введении данная доза может находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 75 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела. Предпочтительно, когда активный ингредиент вводят равными дозами от одного до четырех раз в сутки. Однако обычно сначала вводят маленькую дозу, и затем дозу постепенно увеличивают до тех пор, пока не будет определена доза, оптимальная для конкретного реципиента, находящегося на лечении. В соответствии с правилами клинической практики указанное соединение предпочтительно вводить до получения в организме концентрационного уровня, который обеспечивает эффективное противоамилоидное действие и не вызывает никаких вредных или нежелательных побочных эффектов. Однако следует понимать, что количество соединения, которое вводят в действительности, определяет врач с учетом всех существенных обстоятельств, включающих патологическое состояние, которое лечат, выбранное соединение, которое планируют вводить, выбранный путь введения, возраст, массу тела, реакцию конкретного пациента и тяжесть симптомов пациента.

Фармацевтические препараты могут быть адаптированы для введения любым подходящим путем, например пероральным (включая трансбуккальный или сублингвальный), ректальным, назальным, местным (включая трансбуккальный, сублингвальный или трансдермальный), вагинальным или парентеральным (включая подкожные, внутрикожные, внутримышечные, внутрисуставные, интрасиновиальные, интрастернальные, интратекальные, внутривенные или интрадермальные инъекции или инфузии, а также инъекции или инфузии внутрь пораженных тканей) путем. Такие препараты могут быть получены с помощью методик, известных в области фармации, например путем объединения активного ингредиента с носителем (носителями) или эксципиентом (эксципиентами).

Фармацевтические препараты, адаптированные для перорального введения, могут быть представлены в виде дискретных единиц, например капсул или таблеток, порошков или гранул, растворов или суспензий в водных или неводных жидкостях, пен или кремов для приема внутрь или жидких эмульсий типа масло в воде или эмульсий типа вода в масле.

Например, в препарате, адаптированном для перорального введения, в форме таблетки или капсулы активный лекарственный компонент может быть комбинирован с подходящим для перорального введения нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем, таким как этанол, глицерин, вода и т.п. Порошки изготавливают путем измельчения соединения до получения вещества подходящего тонкого помола и смешивания с измельченным подобным образом фармацевтическим носителем, таким как пригодный для приема внутрь углевод, например крахмал или маннит. Препарат также может содержать ароматизаторы, консерванты, диспергирующие и окрашивающие агенты.

Капсулы изготавливают из описанной выше порошковой смеси, которой заполняют желатиновую оболочку. Перед заполнением капсульной оболочки в порошковую смесь могут быть добавлены скользкие и смазывающие вещества, такие как коллоидный кремнезем, тальк, стеарат магния, стеарат кальция или твердый полиэтиленгликоль. Когда капсулы предназначены для приема внутрь, для улучшения доступности лекарства также могут быть добавлены разрыхлители или солюбилизующие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция или карбонат натрия.

Кроме того, если это желательно или необходимо, в смесь также могут быть включены подходящие связующие вещества, смазывающие вещества, разрыхлители и окрашивающие агенты. Подходящие связующие вещества включают крахмал, желатин, природные сахара, такие как глюкоза или бета-лактоза, кукурузные подсластители, природные и синтетические камеди, такие как гуммиарабик, трагакант или альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленгликоль и т.п. Смазывающие вещества, используемые в данных лекарственных формах, включают олеат натрия, хлорид натрия и т.п. Разрыхлители включают, без ограничения, крахмал, метилцеллюлозу, агар, бетонит, ксантановую камедь и т.п. Таблетки изготавливают в виде препарата, например, путем получения порошковой смеси, гранулирования или комкования, добавления смазывающего вещества и разрыхлителя и прессования в форме таблетки. Порошковую смесь получают путем смешивания соединения, измельченного подходящим образом, с описанным выше разбавителем или основой и, необязательно, со связующим веществом, таким как карбоксиметилцеллюлоза, алигинат, желатин или поливинилпирролидон, замедлителем растворения, таким как парафин, ускорителем ресорбции, таким как четвертичная соль, и/или поглощающим агентом, таким как бетонит, каолин или гидрофосфат кальция. Порошковая смесь может быть гранулирована путем увлажнения связующим веществом, таким как сироп, крахмальная паста, раствор гуммиарабика или растворы целлюлозных или полимерных веществ, и последующего продавливания через сито. Как альтернатива гранулированию, порошковая смесь может быть пропущена через таблеточную машину, которая формирует разнородные заготовки, измельченные до гранул. Для предотвращения прилипания гранул к формообразующему штампу таблеточной машины гранулы могут быть покрыты смазывающим веществом путем добавления стеариновой кислоты, соли стеариновой кислоты, талька или минерального масла. После добавления смазывающего вещества из смеси прессуют таблетки. Соединения согласно настоящему изобретению также могут быть комбинированы с подвижным инертным носителем, затем из полученной смеси сразу прессуют таблетки, минуя стадии гранулирования или комкования. На таблетки могут быть нанесены прозрачные или матовые защитные покрытия, состоящие из изолирующего покрытия шеллаком, покрытия сахаром или полимерным веществом и полирующего покрытие воском. Чтобы от-

личать разные стандартные дозы, в эти покрытия могут быть добавлены красящие вещества.

Жидкие препараты, подходящие для перорального введения, такие как растворы, сиропы и эликсиры, могут быть изготовлены в стандартной лекарственной форме, чтобы принимаемое количество жидкости содержало заданное количество соединения. Сиропы могут быть получены путем растворения соединения в подходящих ароматизированных водных растворах, а эликсиры получают с использованием нетоксичного носителя. Также могут быть добавлены солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленовые эфиры сорбита, консерванты, вкусовые добавки, такие как мятное масло или натуральные подсластители, или сахарин или другие искусственные подсластители, и т.п.

При необходимости препараты в стандартных лекарственных формах, предназначенные для перорального введения, могут быть получены путем микрокапсулирования. Данные препараты также могут быть изготовлены в форме препаратов пролонгированного или замедленного высвобождения, например, путем покрытия или внедрения частиц вещества в полимеры, воск и тому подобное.

Соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, также могут быть введены в форме липосомальных систем доставки, таких как малые моноламеллярные везикулы, большие моноламеллярные везикулы и многослойные везикулы. Липосомы могут быть получены из различных фосфолипидов, таких как холестерин, стеариламин или фосфатидилхолин.

Соединения формулы (I), включая их фармацевтически приемлемые соли, также могут быть доставлены с помощью моноклональных антител в качестве индивидуальных носителей, к которым присоединены молекулы соединения. Соединения также могут быть присоединены к растворимым полимерам в качестве носителей для направленной доставки лекарства. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, сополимер пирана, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, содержащий в качестве заместителей пальмитоильные остатки. Кроме того, соединения могут быть присоединены к биodeградируемым полимерам, которые можно использовать для достижения контролируемого высвобождения лекарства, например к полимолочной кислоте, поли-ε-капролактону, полигидроксимасляной кислоте, полиортоэфирам, полиацеталам, полидигидропиранам, полицианоакрилатам и поперечно сшитым или амфипатичным блок-сополимерам гидрогелей.

Фармацевтические препараты, адаптированные для трансдермального введения, могут быть изготовлены в форме отдельных пластин пластыря, которые остаются в непосредственном контакте с эпидермисом реципиента в течение продолжительного периода времени. В этом случае активный ингредиент может быть доставлен из пластыря, например, путем ионтофореза, общее описание которого можно найти в *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).

Фармацевтические препараты, адаптированные для местного введения, могут быть изготовлены в форме мазей, кремов, суспензий, лосьонов, порошков, растворов, паст, гелей, спреев, аэрозолей или масел.

Для лечения глаз или других внешних тканей, например тканей ротовой полости и кожи, предпочтительно использовать препараты в форме мази или крема для местного введения. При изготовлении препарата в форме мази активный ингредиент может быть смешан либо с парафиновой мазевой основой, либо мазевой основой, смешивающейся с водой. Альтернативно, активный ингредиент может быть представлен в виде препарата в форме крема, где в качестве кремовой основы используется эмульсия масла в воде или вода в масле.

Фармацевтические препараты, адаптированные для местного введения в глаза, включают глазные капли, где активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, главным образом в водном растворителе.

Фармацевтические препараты, адаптированные для местного введения в ротовую полость, включают лепешки, таблетки и жидкости для промывания рта.

Фармацевтические препараты, адаптированные для ректального введения, могут быть изготовлены в форме суппозитория или клизм.

Фармацевтические препараты, адаптированные для назального введения, где в качестве носителя используется твердое вещество, включают крупный порошок, который можно втягивать носом, как нюхательный табак, то есть путем быстрой ингаляции через носовой ход из контейнера с порошком, который держат близко к носу. Подходящие препараты в форме назального спрея или назальных капель, где в качестве носителя используется жидкость, включают водные или масляные растворы активного ингредиента.

Фармацевтические препараты, адаптированные для введения путем ингаляции, включают мелкие частицы пыли или тумана, которые могут быть сформированы с помощью различных типов аэрозольных дозирующих устройств, небулайзеров или инсуффляторов.

Фармацевтические препараты, адаптированные для вагинального введения, могут быть изготовлены в форме pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев.

Фармацевтические препараты, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферные аген-

ты, бактериостатические вещества и растворенные вещества, которые делают препарат изотоничным крови реципиента, для которого он предназначен, а также водные и неводные стерильные суспензии, которые могут содержать суспендирующие агенты и загустители. Данные препараты могут находиться в упаковках для однократного приема или в упаковках для многократного приема, например в запаянных ампулах и пробирках, и могут храниться в лиофилизированном состоянии (после сублимационной сушки); в лиофилизированные препараты непосредственно перед использованием требуется только добавить стерильный жидкий носитель, например воду для инъекций. Экстемпоральные инъекционные растворы и суспензии могут быть приготовлены из стерильных порошков, гранул и таблеток.

Следует понимать, что кроме конкретных ингредиентов, описанных выше, препараты могут содержать другие агенты, используемые в данной области техники, имеющие отношение к данному типу препарата, например, препараты, подходящие для перорального введения, могут содержать корригенты.

Далее настоящее изобретение будет описано со ссылкой на некоторые варианты осуществления изобретения, не ограничивающие его объем. Напротив, настоящее изобретение включает все альтернативы, модификации и эквиваленты, как если бы они были включены в объем прилагаемой формулы изобретения. Соответственно, каждый из приведенных примеров, которые включают конкретные варианты осуществления изобретения, иллюстрирует только одно практическое использование изобретения, при этом следует понимать, что данные примеры иллюстрируют только некоторые варианты осуществления изобретения и приведены для того, чтобы показать, что именно является наиболее полезным, и облегчить понимание описанных методик и концептуальных аспектов изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием методик, описанных ниже, в сочетании с методиками синтеза, известными в химии органического синтеза, или вариаций указанных методик, понятных специалистам в данной области техники. Предпочтительные методики включают методики, описанные ниже, но не ограничены ими. Все ссылки, упомянутые в описании изобретения, включены в данное описание посредством ссылки во всей своей полноте.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены с использованием реакций и методик, описанных в данном разделе. Указанные реакции проводят в растворителях, подходящих для используемых реагентов и веществ, а также подходящих для осуществления желаемых превращений. Также необходимо понимать, что в описаниях методик синтеза, приведенных ниже, все выбранные условия реакций, включая выбор растворителя, реакционной атмосферы, температуры реакционной смеси, продолжительности реакции, и методики очистки соответствуют стандартным условиям проведения данной реакции, которые может легко определить специалист в данной области техники. Специалисту в области органического синтеза понятно, что функциональные группы, находящиеся в различных положениях молекулы, должны быть совместимы с предполагаемыми реагентами и реакциями. Ограничения, которые накладываются на заместители, которые совместимы с условиями реакции, совершенно очевидны специалисту в данной области техники, при наличии таких ограничений должны быть использованы альтернативные методики.

Исходные вещества, которые могут быть использованы для синтеза соединений согласно настоящему изобретению, известны специалистам в данной области техники. Данные вещества либо имеются в продаже, либо могут быть легко синтезированы.

Описанные ниже методики являются исключительно иллюстративными и не ограничивают объем формулы изобретения каким-либо образом. Следует понимать, что в некоторых случаях необходимо получить соединение, в котором функциональная группа защищена с использованием стандартной защитной группы. Такие защитные группы затем удаляют с получением соединения согласно настоящему изобретению. Детали, касающиеся использования защитных групп применительно к настоящему изобретению, известны специалистам в данной области техники.

Аббревиатуры, использованные в настоящем изобретении, включая, в частности, аббревиатуры, использованные в иллюстративных схемах и примерах, приведенных ниже, хорошо известны специалистам в данной области техники. Некоторые из использованных аббревиатур перечислены ниже.

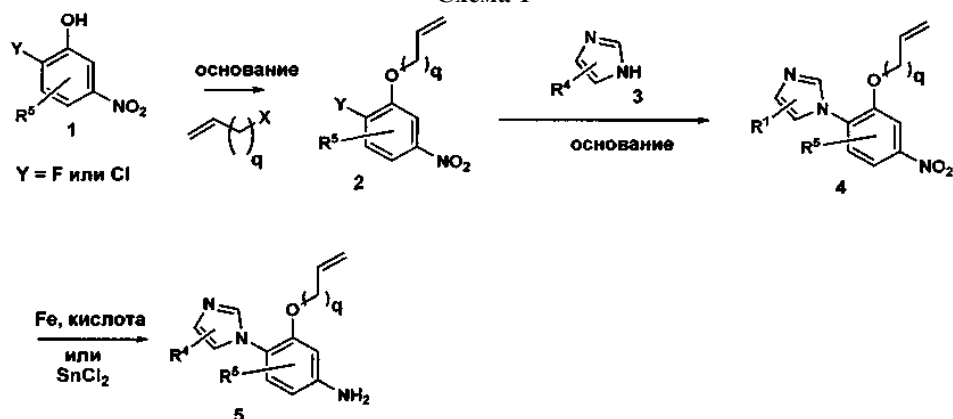
Химические аббревиатуры, использованные в описании изобретения и Примерах, определены следующим образом: "dba" означает дибензильдиацетон; "трет-Bu" означает трет-бутил; "ДХМ" означает дихлорметан; "LDA" означает диизопропиламид лития; "Ph" означает фенил; "ТФУ" означает трифторуксусную кислоту; "Et" означает этил; "ДМФА" означает N,N-диметилформамид; "ОАс" означает ацетат; "ч" означает часы, "мин" означает минуты и "ТГФ" означает тетрагидрофуран.

Общие схемы

Примеры методик, которые могут быть использованы для получения соединений согласно настоящему изобретению, приведены на схемах 1-15. На схемах 1-3 приведены различные пути синтеза замещенных анилиновых фрагментов, использованных при получении указанных соединений. Как показано на схеме 1, различные алкенолы с концевой двойной связью могут быть присоединены к хлор- или фтор-нитрофенолам 1 с получением хлор- или фтор-алкеноксинитробензолов 2. Различные гетероциклы 3, включая, без ограничения, 1Н-имидазол, 4-метил-1Н-имидазол, 4-хлор-1Н-имидазол и 4-(диформетил)-1Н-имидазол, могут быть присоединены к указанному промежуточному соединению 2 в присутствии основания с получением гетероарил-замещенных нитроаренов 4. Восстановление соединений 4 с исполь-

зованием реагентов, которые не затрагивают олефиновую ненасыщенную связь, включая железо в кислой среде или SnCl_2 , или с использованием других условий, известных специалисту в данной области техники, приводит к получению замещенных анилинов 5. Несмотря на то что схема 1 иллюстрирует получение 4-(1H-имидазол-1-ил)анилинов 4, специалисту в данной области техники понятно, что данная методика может быть широко использована для синтеза других 4-гетероариланилинов, включая, без ограничения, разноразмещенные 4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)анилины и 4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)анилины. Кроме того, вместо нитрофенолов формулы 1 могут быть использованы замещенные нитропиридинолы, что в итоге приводит к получению amino-замещенных пиридинов.

Схема 1



Как показано на схеме 2, различные гетероциклы 3, включая, без ограничения, 1H-имидазол, 4-метил-1H-имидазол, 4-хлор-1H-имидазол, 4-(дифторметил)-1H-имидазол, могут быть присоединены к дифтор- или хлор-фтор-нитроаренам 6 с получением фтор-гетероарил нитробензолов 7. В результате взаимодействия алкенолов с концевой двойной связью с промежуточными соединениями 7 в присутствии основания получают гетероарил-замещенные нитроарены 4. Восстановление соединений 4 с использованием реагентов, которые не затрагивают олефиновую ненасыщенную связь, включая железо в кислой среде или SnCl_2 , или с использованием других условий, известных специалисту в данной области техники, приводит к получению замещенных анилинов 5. Несмотря на то что схема 1 иллюстрирует получение 4-(1H-имидазол-1-ил)анилинов 4, специалисту в данной области техники понятно, что данная методика может быть широко использована для синтеза других 4-гетероариланилинов, включая, без ограничения, разноразмещенные 4-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)анилины и 4-(1H-1,2,3-триазол-1-ил)анилины.

Схема 2

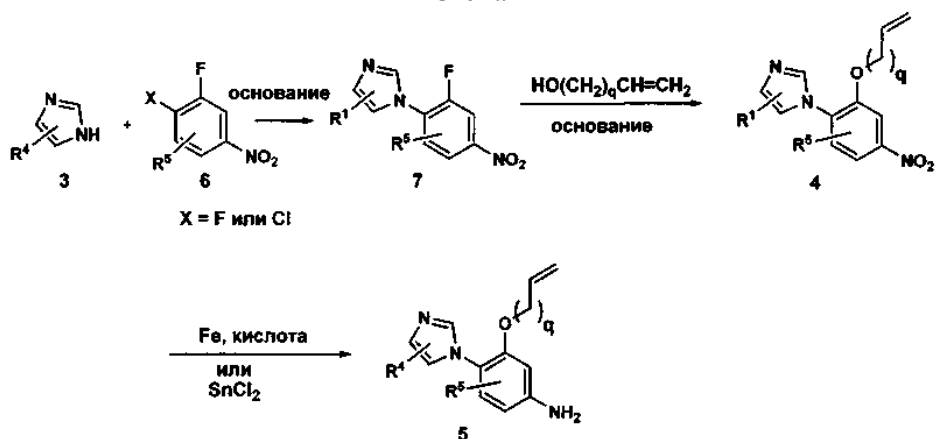
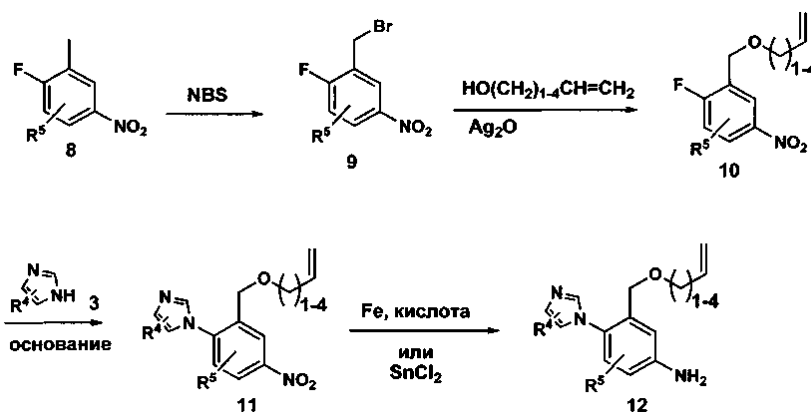


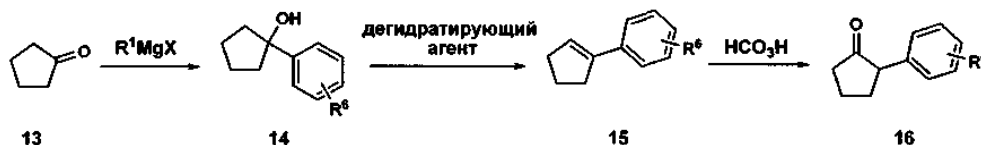
Схема 3



Дополнительная методика получения аналогов соединений согласно п.1 формулы изобретения приведена на схеме 3. Известный 2-фтор-5-нитротолуол 8 может быть бромирован действием NBS в условиях фотохимической реакции с получением соединений 9. Полученный бромид может быть подвергнут замещению с использованием различных спиртов в соответствии с методикой, описанной в WO 200815569. Расширительное применение данной методики, предполагающее использование в качестве спиртов подходящих алкенолов с концевой двойной связью, описанных выше, позволяет получить фтор-нитроарены 10. Последующая замена фтор-заместителя гетероциклом в присутствии основания приводит к получению соединений 11. В результате восстановления нитрогруппы с использованием описанных выше условий, не затрагивающих олефин, получают анилины 12.

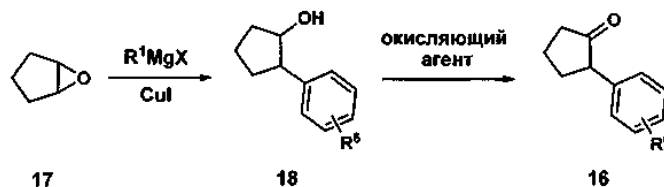
На следующих схемах приведены различные пути синтеза 2,4-дихлор-7-арил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидинов, использованных при получении соединений согласно настоящему изобретению. Как показано на схеме 4, цикlopentanон 13 может быть подвергнут взаимодействию с различными галогенидами арилмагния с получением третичных спиртов 14. В присутствии дегидратирующих агентов, таких как неорганические кислоты или тионилхлорид, данные третичные спирты могут быть подвергнуты элиминированию воды с получением олефинов 15. При обработке агентами, окисляющими до перекисного соединения, такими как пермуравьиная кислота, олефины 15 могут быть превращены в 2-арилциклопентаноны 16. Abu Thaher, B.; Koch, P.; Del Amo, V.; Knochel, P.; Laufer, S. *Synthesis* 2008, 2, 225-228.

Схема 4



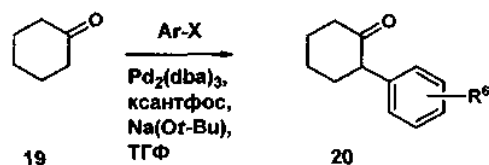
Альтернативно, (см. схему 5), 2-арилциклопентаноны 16 могут быть получены путем обработки цикlopентеноксида 17 различными галогенидами арилмагния в присутствии солей меди, таких как иодид меди, и последующего окисления полученных спиртов 18. Указанное окисление может быть выполнено с использованием ряда окисляющих агентов, известных специалистам в данной области техники, при этом лучшие результаты получаются при использовании периодинана Десса-Мартина. Dess, D.B.; Martin, J.C. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4155-4156.

Схема 5



Дополнительные кетоны, которые могут использоваться для получения соединений согласно п.1 формулы изобретения, могут быть получены с использованием методики, описанной в O. Dirat et al., *Tetrahedron Letters*, 2006, 47, 1295. Данная методика (приведена на схеме 6) основана на альфа-арилации (Fox et al., *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122, 1360) подходящих кетонов 19.

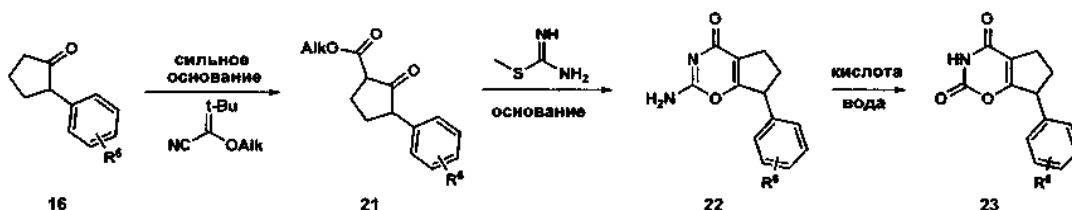
Схема 6



где X = Br, I

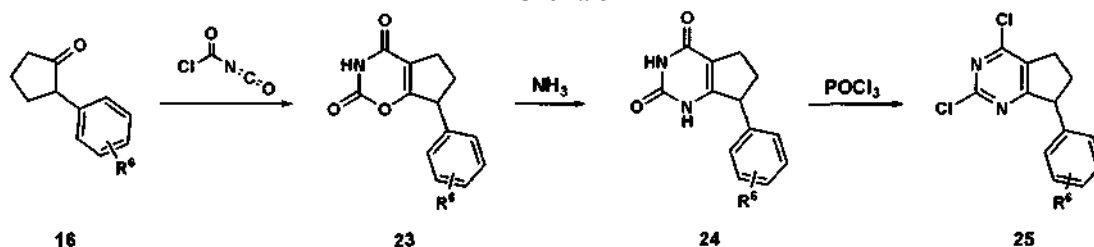
Как показано на схеме 7, 2-арилциклопентаноны 23 могут быть депротонированы сильным основанием, таким как LDA, и обработаны алкилцианоформиаом с получением кетоэфиров 21, которые подвергают взаимодействию с 2-метил-2-тиопсевдомочевинной с получением 2-амино-7-арил-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-4(5H)-онов 22. Соединения 22 подвергают гидролизу в присутствии кислотного катализатора с получением 7-арил-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-2,4(3H,5H)-дионов 23. Larsen, J. S.; Christensen, L.; Ludvig, G.; Jørgensen, P.T.; Pedersen, E.B.; Nielsen, C.J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 2000, 3035-3038.

Схема 7



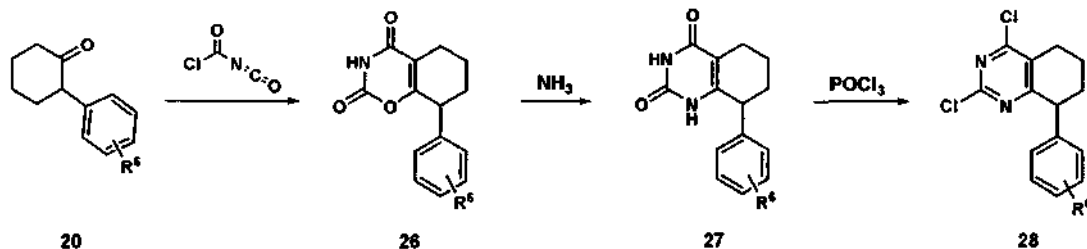
Альтернативно, 7-арил-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-2,4(3H,5H)-дионы 23 получают в результате взаимодействия 2-арилциклопентанонов 16 с N-(хлоркарбонил)изоцианатом (схема 8). Последующая обработка 7-арил-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-2,4(3H,5H)-дионов 23 раствором аммиака в воде и хлорирование оксихлоридом фосфора приводят к получению 2,4-дихлор-7-арил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидинов 25.

Схема 8



По аналогии с синтезом, представленным на схеме 8, дополнительные кетоны могут быть подвергнуты взаимодействию с N-(хлоркарбонил)изоцианатом с получением дополнительных оксазиндионов 26, которые могут быть подвергнуты взаимодействию с аммиаком с получением пиримидиндионов 27 (схема 9). Последующее хлорирование приводит к получению промежуточных дихлоридов 28.

Схема 9

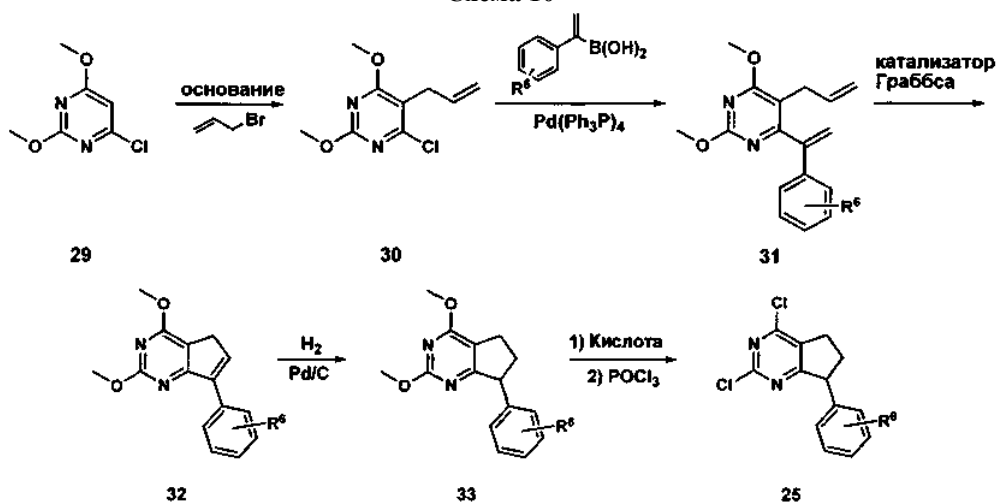


2,4-Дихлор-7-арил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидины 25 также могут быть синтезированы в соответствии с методикой, описанной на схеме 10.

4-Хлор-2,6-диметоксипиримидин 29 может быть депротонирован сильным основанием, таким как н-бутиллитий или 2,2,6,6-тетраметилпиперидин, депротонирование останавливают путем добавления аллилбромид с получением 5-аллил-4-хлор-2,6-диметоксипиримидина 30. Nencka, R.; Votruba, I.; Hreba-becky, H.; Jansa, P.; Ploustova, E.; Horska, K.; Masojdkova, M.; Holy, A. J. Med. Chem. 2007, 50, 6016-6023. Данное соединение может быть подвергнуто взаимодействию с α -стирилбороновыми кислотами в присутствии палладиевого катализатора, такого как тетраakis(трифенилфосфин)палладий, с получением со-

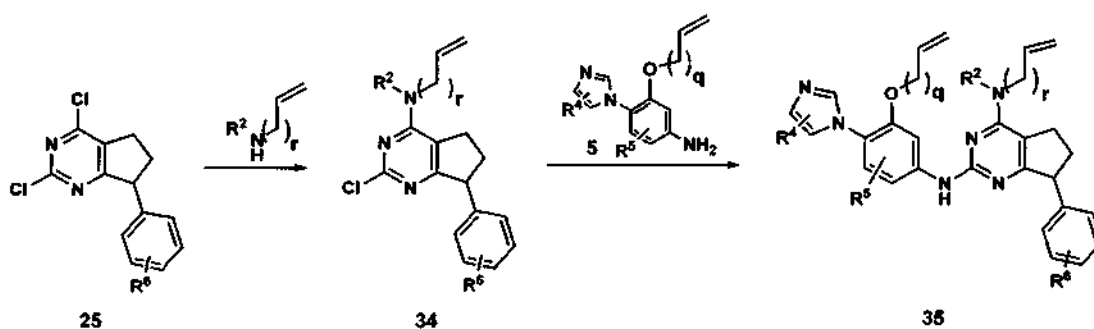
единений формулы 31, которые могут быть подвергнуты метатезису олефинов с замыканием цикла в присутствии катализатора Граббса с получением 2,4-диметокси-7-арил-5Н-циклопента[d]пиримидинов 32. Grubbs, R. H. Handbook of Metathesis, 2003, First Edition, Wiley-VCH. Двойная связь в соединениях 32 может быть восстановлена с получением 2,4-диметокси-7-арил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидинов 33, данные соединения подвергают гидролизу в присутствии кислотного катализатора и последующему хлорированию оксихлоридом фосфора с получением промежуточных соединений 25.

Схема 10



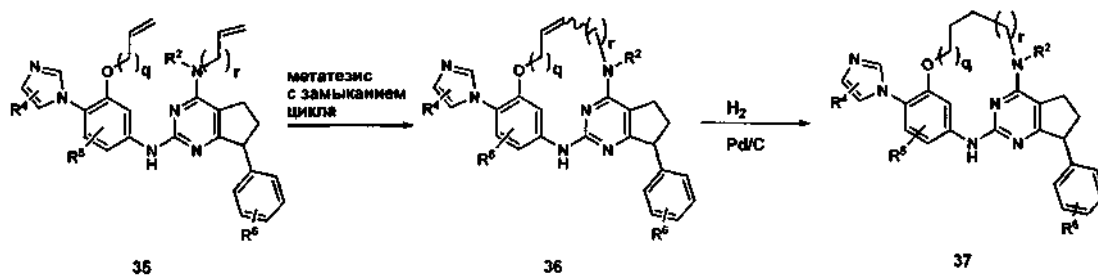
2,4-Дихлор-7-арил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидины 25 подвергают избирательному взаимодействию с первичными и вторичными аминами, содержащими концевую олефиновую ненасыщенную связь, с получением 4-амино-производных 34, которые при нагревании могут быть подвергнуты взаимодействию с анилинами 5 с получением субстратов 35 для последующего метатезиса с замыканием цикла (схема 11). Указанное взаимодействие может быть выполнено либо в присутствии кислоты (например с использованием уксусной кислоты), либо в присутствии основания (например с использованием гидроксида натрия). Альтернативно, данное взаимодействие может быть осуществлено путем катализа на металле в условиях, описанных в литературе, например с использованием в качестве катализаторов $\text{Pd}(\text{dba})_2$ и ксантфоса (9,9-диметил-4,5-бис-(дифенилфосфино)ксантена), в присутствии сильного основания (NaOt-Bu) или Na_2CO_3 в смеси воды и соразтворителя (обычно в смеси ТГФ/вода или диоксан/вода).

Схема 11



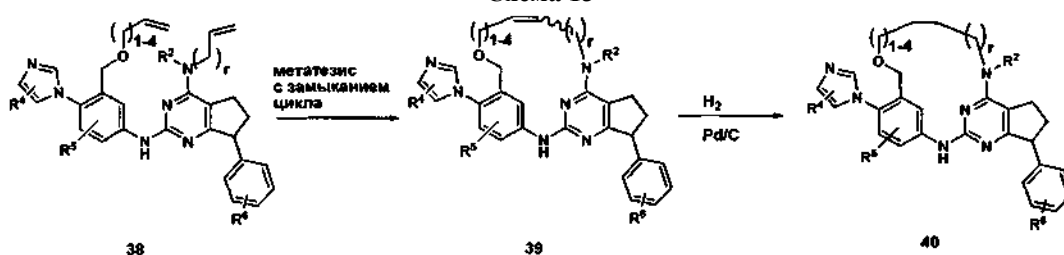
Как показано на схеме 12, бис-олефины 35 могут быть подвергнуты превращению в разбавленном состоянии путем метатезиса с замыканием цикла (Grubbs, R.H. Handbook of Metathesis, 2003, First Edition, Wiley-VCH) с получением цис- и транс-олефинов 36. Данные соединения могут быть подвергнуты дополнительному превращению с целью восстановления олефина с использованием Pd/C и H_2 или аналогичных условий с получением макроциклов 37.

Схема 12



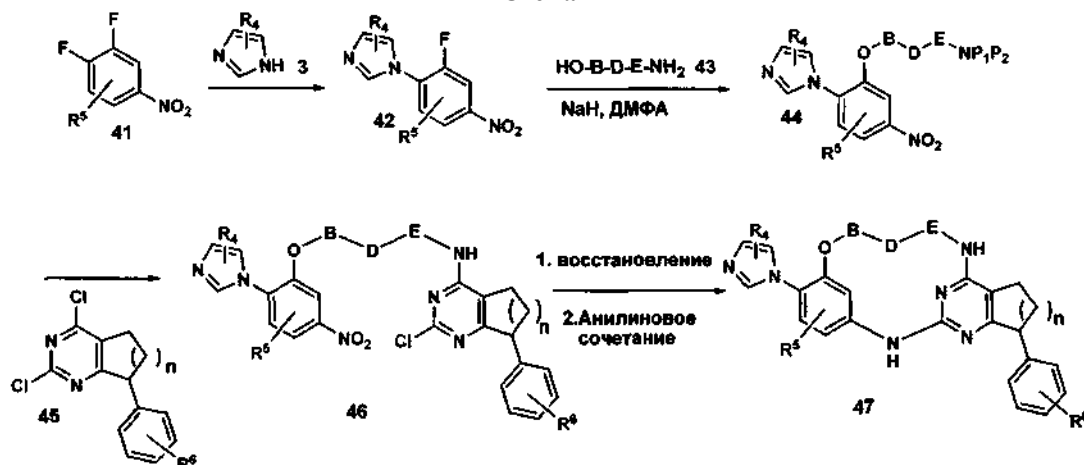
Подходящие замещенные анилины могут иметь структуру ключевых соединений, таких как 39-цис, 39-транс и 40, и могут быть получены с использованием аналогичных реагентов. Принципиальная методика получения данных анилинов приведена на схеме 13. Дополнительные вариации этой общей схемы очевидны специалисту в данной области техники.

Схема 13

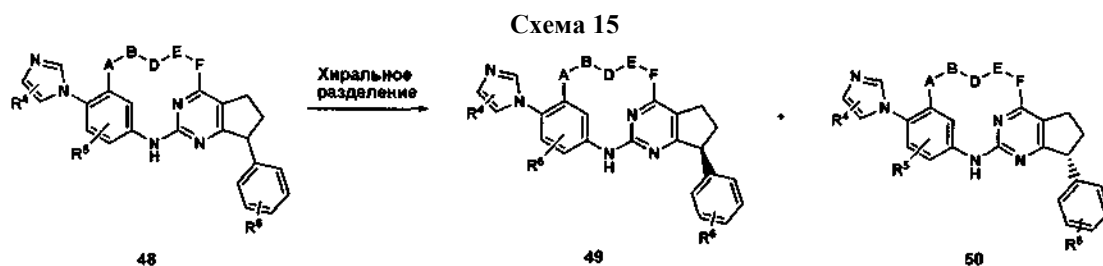


На схеме 14 приведена дополнительная методика получения аналогов соединений согласно п.1 формулы изобретения. Известный 3,4-дифтор-нитробензол 41 подвергают замещению с использованием подходящего гетероцикла 3. Другую группу фтора замещают в присутствии основания с использованием соответствующим образом функционализированного и необязательно защищенного аминспирта 43. Удаление любой присутствующей защитной группы с использованием условий, известных специалистам в данной области техники (Green, T.W., Wuts, P.G.M. Protective Groups in Organic Synthesis, 1999, Third Edition, John Wiley & Sons), и последующее замещение подходящего пиримидин дихлорида 45 в 4-й позиции приводит к получению соединений, соответствующих структурной формуле 46. В результате восстановления нитрогруппы с использованием условий, не затрагивающих группу хлора, получают анилин, последующее замещение 2-хлор-заместителя с использованием условий, описанных на схеме 11, приводит к получению макроциклов 47.

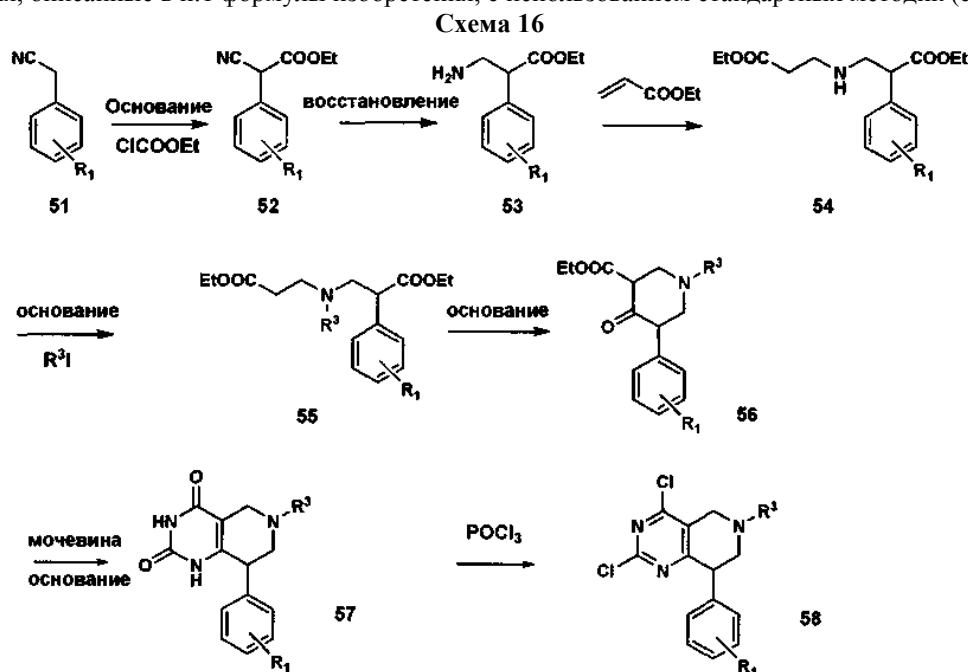
Схема 14



Рацемические соединения согласно настоящему изобретению могут быть разделены с использованием методик хирального разделения, известных среднему специалисту в данной области техники, с получением индивидуальных энантиомеров (схема 15). Это продемонстрировано ниже на примере серии циклопента[d]пиримидинов, но одинаково применимо к другим рацемическим соединениям, описанным в данном патенте.

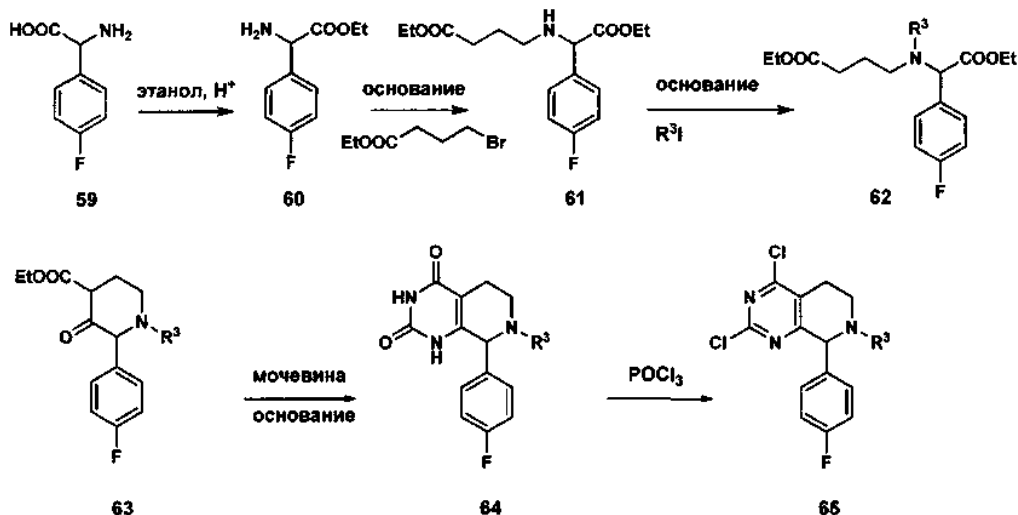


Дополнительные представители класса соединений, описанного в п.1 формулы изобретения, могут быть получены в соответствии со схемой 16. Карбоксилирование бензонитрилов и последующее простое восстановление с использованием катализа на металле (палладий на углеороде или аналогичные методики) приводят к получению замещенного сложного бета-аминоэфира 53. Конденсация с эфиром акриловой кислоты приводит к получению промежуточного соединения 54, которое может быть сразу алкилировано по атому азота, чтобы обеспечить присутствие заместителей R^3 . Затем промежуточное соединение 55 подвергают циклизации в присутствии основания (обычно K₂Ot-Bu) с получением сложного бета-кетозэфира 56. Конденсация сложного бета-кетозэфира 56 с мочевиной в присутствии основания приводит к получению пиримидиндионового промежуточного соединения 57, которое затем может быть хлорировано в стандартных условиях с получением дихлорида 58. Данный дихлорид может быть превращен в соединения, описанные в п.1 формулы изобретения, с использованием стандартных методик (см. ниже).



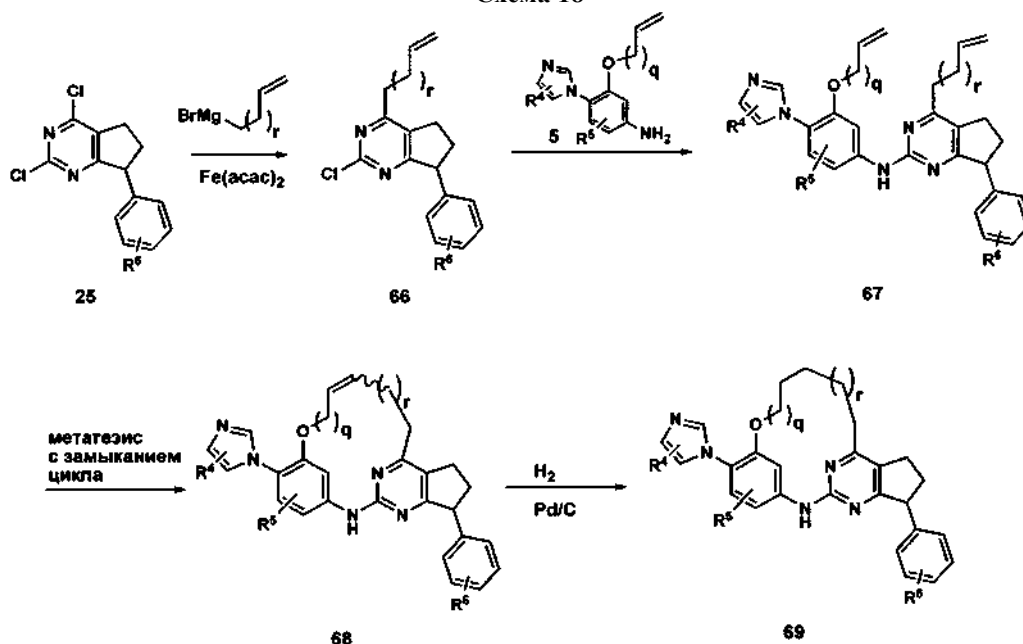
Дополнительные представители класса соединений, описанного в п.1 формулы изобретения, могут быть получены в соответствии со схемой 17. Этерификация аминокислоты и последующее алкилирование с использованием 4-бромбутановой кислоты этилового эфира приводят к получению промежуточного соединения 61, которое может быть сразу алкилировано по атому азота, чтобы обеспечить присутствие заместителей R^3 . Затем промежуточное соединение 62 подвергают циклизации в присутствии основания (обычно K₂Ot-Bu) с получением сложного бета-кетозэфира 63. Конденсация сложного бета-кетозэфира 63 с мочевиной в присутствии основания приводит к получению пиримидиндионового промежуточного соединения 64, которое затем может быть хлорировано в стандартных условиях с получением дихлорида 65. Данный дихлорид может быть превращен в соединения, описанные в п.1 формулы изобретения, с использованием стандартных методик (см. ниже).

Схема 17



Дополнительные представители класса соединений, описанного в п.1 формулы изобретения, могут быть получены в соответствии со схемой 18. Когда F представляет собой связь, C(4) пиримидина прямо соединен с атомом углерода. Данная структура может быть получена в результате кросс-сочетания с использованием реактива Гриньяра в присутствии катализатора, обычно $\text{Fe}(\text{acac})_2$. 2,4-Дихлор-7-арил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидины 25 подвергают избирательному взаимодействию с металлоорганическими соединениями с получением замещенных пиримидинов 66, которые при нагревании могут быть подвергнуты взаимодействию с анилинами 5 с получением субстратов 67 для последующего метатезиса с замыканием цикла. Указанное взаимодействие может быть выполнено либо в присутствии кислоты (например с использованием уксусной кислоты), либо в присутствии основания (например с использованием гидрид натрия). Альтернативно, данное взаимодействие может быть осуществлено путем катализа на металле в условиях, описанных в литературе, например с использованием в качестве катализаторов $\text{Pd}(\text{dba})_2$ и ксантфоса, в присутствии сильного основания (NaOt-Bu) или Na_2CO_3 в смеси воды и соразтворителя (обычно в смеси ТГФ/вода или диоксан/вода). Бис-олефины 67 могут быть подвергнуты превращению в разбавленном состоянии путем метатезиса с замыканием цикла (Grubbs, R.H. Handbook of Metathesis, 2003, First Edition, Wiley-VCH.) с получением цис- и транс-олефинов 68. Данные соединения могут быть подвергнуты дополнительному превращению с целью восстановления олефина с использованием Pd/C и H_2 или аналогичных условий с получением макроциклов 69. Вместо дихлорида 25 могут быть использованы альтернативные пиримидин дихлориды, что должно быть ясно специалисту в данной области техники.

Схема 18



"ЖХВД" представляет собой использованную в данном описании аббревиатуру жидкостной хрома-

тографии высокого давления. "ЖХ-МС" относится к жидкостной хроматографии высокого давления, которую выполняют в соответствии с определением ЖХВД и с использованием масс-спектрометрического детектора. Растворители для ЖХВД: когда указано, что хроматографию выполняли с использованием "стандартных условий", это означает, что образец растворяли в метаноле (1 мг/мл) и элюировали с использованием градиента, задаваемого программой, со скоростью потока растворителя 1,0 мл/мин. Препаративная обратноточная ЖХВД: когда указано, что хроматографию выполняли с использованием "стандартных условий", это означает, что образец (приблизительно 20 мг) растворяли в метаноле (10 мг/мл) и очищали на колонке Waters-Atlantis S5 30 мм×100 мм с использованием для элюирования градиента концентрации (0-100%) буфера В в буфере А (буфер А = 10% CH₃ОН/90% вода/0,1% ТФУ и буфер В = 90% MeOH/10% вода/0,1% ТФУ) в течение 10 мин при 40 мл/мин.

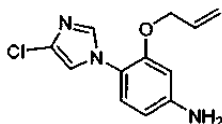
Спектры протонного ЯМР получали на спектрометре Bruker 400 или 500. Данные относятся к фиксированному растворителю.

Подразумевается, что приведенные примеры помогают дополнительно понять настоящее изобретение. Подразумевается, что конкретные использованные вещества, а также продукты и условия дополнительно иллюстрируют конкретные варианты осуществления изобретения и не ограничивают обоснованный объем изобретения.

Синтез соединений

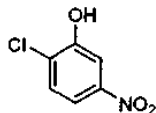
Препарат А.

4-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-3-аллилоксианилин



Промежуточное соединение А(1).

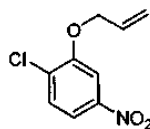
2-Хлор-5-нитрофенол



К перемешиваемому раствору 1-хлор-2-метокси-4-нитробензола (20 г, 106,6 ммоль) в дихлорметане (500 мл) при -78°C в потоке газообразного азота добавляли по каплям раствор BBr₃ (747 ммоль) в дихлорметане. Данную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при -20°C и затем в течение 1 ч при 4°C. К реакционной смеси добавляли по каплям 10 мл MeOH и 100 мл воды. Полученную смесь подщелачивали путем добавления 10% раствора NaOH. Затем водный слой подкисляли и экстрагировали хлороформом. Объединенные органические слои сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желаемого 2-хлор-5-нитрофенола в виде желтого твердого вещества (12,5 г, 68%).

Промежуточное соединение А(2).

2-(Аллилокси)-1-хлор-4-нитробензол

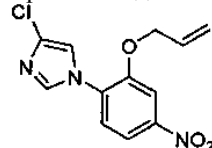


К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-нитрофенола (13,0 г, 75,1 ммоль) в ДМФА (150 мл) добавляли K₂CO₃ (15,5 г, 113 ммоль). Данную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям бромистый аллил (9,60 мл, 113 ммоль). Затем реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали с целью удаления ДМФА, затем к остатку добавляли EtOAc. Данную смесь промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали под вакуумом с получением желаемого 2-(аллилокси)-1-хлор-4-нитробензола в виде ярко-желтого твердого вещества (11,5 г, выход: 72%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 212,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.81-7.77 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.8 Гц), 6.12-6.02 (1H, m), 5.54-5.37 (2H, m), 4.72-4.70 (2H, m).

Промежуточное соединение А(3).

1-(2-(Аллилокси)-4-нитрофенил)-4-хлор-1Н-имидазол



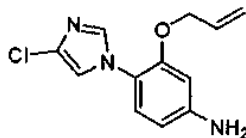
Смесь 4-хлор-1Н-имидазола (3,31 г, 32,0 ммоль), 2-(аллилокси)-1-хлор-4-нитробензола (6,50 г, 30,8

ммоль) и хлопьев гидроксида калия (1,90 г, 33,9 ммоль) в безводном ДМСО (50 мл) нагревали в течение 20 ч при 90°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, и добавляли охлажденную до 0°C воду. Образовавшийся осадок собирали путем вакуумной фильтрации. Данный продукт сушили и очищали путем колоночной хроматографии (5% EtOAc/гексан) с получением желаемого 1-(2-(аллилокси)-4-нитрофенил)-4-хлор-1H-имидазола в виде желтого твердого вещества (3,48 г, выход: 40%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 280,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.97-7.93 (2H, m), 7.77 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 6.05-5.98 (1H, m), 5.45-5.37 (2H, m), 4.70-4.65 (2H, m).

Препарат А.

4-(4-Хлор-1H-имидазол-1-ил)-3-аллилоксианилин



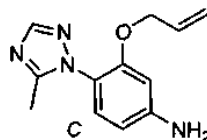
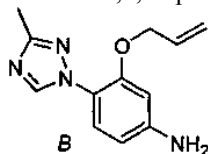
В круглодонную колбу, содержащую смесь 1-(2-(аллилокси)-4-нитрофенил)-4-хлор-1H-имидазола (500 мг, 1,8 ммоль), абсолютного метанола (10 мл) и хлорида аммония (768 мг, 14 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (737 мг, 12,5 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 30 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-3-аллилоксианилина (380 мг, выход: 83%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 250,0$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.48 (d, $J=1.22$ Гц, 1H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.26-6.32 (m, 2H), 5.87-5.98 (m, 1H), 5.20-5.34 (m, 2H), 4.48 (d, $J=5.19$ Гц, 2H), 3.86 (br s, 2H).

Препараты В и С.

В: 3-(аллилокси)-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)анилин

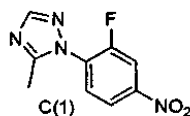
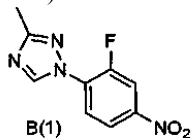
С: 3-(аллилокси)-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)анилин



Промежуточные соединения В(1) и С(1).

В(1): 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол

С(1): 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол



Смесь 3-метил-1H-1,2,4-триазола (15,0 г, 181 ммоль), 1,2-дифтор-4-нитробензола (28,7 г, 181 ммоль) и бикарбоната натрия (15,2 г, 181 ммоль) в ДМСО (100 мл) нагревали в течение 48 ч при 80°C. Затем реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и вливали в воду (800 мл). Полученную водную смесь экстрагировали EtOAc (этилацетатом) (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали последовательно водой (500 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенную реакционную смесь очищали путем хроматографии на силикагеле (30-80% EtOAc/гексан, линейный градиент) с получением двух региоизомерных продуктов. Фракции, содержащие чистый менее полярный региоизомер, объединяли и концентрировали с получением 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазола (7,2 г, 30,8 ммоль, выход: 17%) в виде желтоватого твердого вещества. Спектры 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазола [В1]: ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 223,1$.

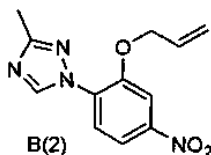
^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.73 (d, $J=2.7$ Гц, 1H), 8.15-8.26 (m, 3H), 2.53 (s, 3H).

Фракции, содержащие чистый более полярный региоизомер, объединяли и концентрировали с получением 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-5-метил-1H-1,2,4-триазола (6,23 г, выход: 15%) в виде желтоватого твердого вещества. Спектры 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-5-метил-1H-1,2,4-триазола [С1]: ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 223,1$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.18-8.24 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.69-7.78 (m, 1H), 2.47-2.53 (m, 3H).

Промежуточное соединение В(2).

1-(2-(Аллилокси)-4-нитрофенил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазол

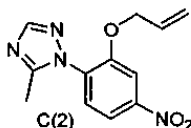


Суспензию NaN (2,295 г, 57,4 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ДМФА (85 мл) охлаждали при 0°C и добавляли по каплям раствор 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазола (8,50 г, 38,3 ммоль). В течение 10 мин добавляли через шприц аллиловый спирт (2,67 г, 49,9 ммоль). Данную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 30 мин согласно ТСХ-анализу реакция была завершена. Реакционную смесь медленно гасили водой (20 мл), обрабатывали соевым раствором (200 мл) и экстрагировали EtOAc (этилацетатом) (3×200 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3×200 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Данную неочищенную реакционную смесь очищали путем хроматографии на силикагеле (20-80% EtOAc/гексан, линейный градиент). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-(аллилокси)-4-нитрофенил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазола (5 г, 19,21 ммоль, выход: 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 261,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.906 (s, 1H), 8.09 (d, 1H, J=8.8 Гц), 7.99 - 7.94 (m, 2H), 6.13-6.03 (m, 1H), 5.50-5.54 (m, 2H), 4.80-4.79 (m, 2H), 2.497 (s, 3H).

Промежуточное соединение С(2).

1-(2-(Аллилокси)-4-нитрофенил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазол

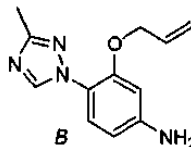


Суспензию NaN (0,675 г, 16,88 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле) в ДМФА (25 мл) охлаждали до 0°C. Добавляли по каплям раствор 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазола (2,50 г, 11,25 ммоль). В течение 5 мин добавляли через шприц аллиловый спирт (0,784 г, 13,5 ммоль). Данную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 30 мин согласно ТСХ-анализу реакция была завершена. Реакционную смесь медленно гасили водой (10 мл), разбавляли соевым раствором (100 мл) и экстрагировали EtOAc (этилацетатом) (3×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Данную неочищенную реакционную смесь очищали путем хроматографии на силикагеле (20-80% EtOAc/гексан, линейный градиент). Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2-(аллилокси)-4-нитрофенил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазола (1,5 г, выход: 51%) в виде желто-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 261,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.02-7.94 (m, 3 H), 7.58 (d, 1H, J=8.4 Гц), 5.98-5.89 (m, 1H), 5.37-5.32 (m, 2H), 4.69-4.70 (m, 2H), 2.403 (s, 3H).

Препарат В.

3-(Аллилокси)-4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)анилин

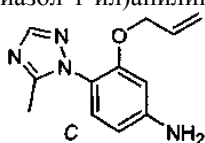


В круглодонную колбу, содержащую смесь 1-(2-(аллилокси)-4-нитрофенил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазола (500 мг, 1,921 ммоль), абсолютного метанола (5 мл), воды (1 мл) и хлорида аммония (517 мг, 9,61 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (565 мг, 9,6 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 50 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-(аллилокси)-4-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)анилина (270 мг, выход: 61%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 231,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.434 (s, 1H), 7.11 (d, 1H, J=8.8 Гц), 6.34 (s, 1H), 6.21 (d, 1H, J=8.4 Гц), 5.99-5.93 (m, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.29-5.18 (m, 2H), 4.50-4.48 (m, 2H), 2.28 (s, 3H).

Препарат С.

3-(Аллилокси)-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)анилин

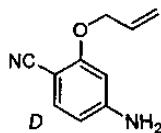


В круглодонную колбу, содержащую смесь 1-(2-(аллилокси)-4-нитрофенил)-5-метил-1Н-1,2,4-триазола (4 г, 15,37 ммоль), абсолютного метанола (40 мл), воды (8 мл) и хлорида аммония (4,11 г, 76,86 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (4,52 г, 76,86 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 50 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 3-(аллилокси)-4-(5-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)анилина (1,5 г, выход: 42%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 231,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7.880 (s, 1H), 6.96 (d, 1H, J=8.4 Гц), 6.35 (s, 1H), 6.24 (d, 1H, J=8.4 Гц), 5.95-5.89 (m, 1H), 5.88 (s, 2H), 5.19-5.16 (dd, 2H, J=1.6, 13 Гц), 4.47 (d, 2H, J=4.8 Гц), 2.20 (s, 3H).

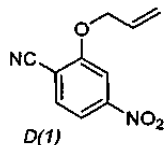
Препарат D.

2-(Аллилокси)-4-аминобензонитрил



Промежуточное соединение D(1).

2-(Аллилокси)-4-нитробензонитрил

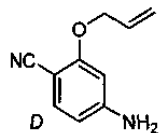


К перемешиваемому раствору 2-гидрокси-4-нитробензонитрила (5,0 г, 30,48 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (19,9 г, 60,97 ммоль). Данную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям бромистый аллил (4,39 г, 36,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 90°C в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали с целью удаления ДМФА, затем к остатку добавляли EtOAc (50 мл). Данную смесь промывали водой (2×30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили с использованием Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом с получением 2-(аллилокси)-4-нитробензонитрила в виде желтого твердого вещества (4 г, выход: 65%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 205,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.87-7.86 (m, 1H), 7.811 (s, 1H), 7.76 (d, 1H, J=8.4 Гц), 6.11-6.01 (m, 1H), 5.56-5.55 (dd, 1H, J=1.6, 3.2 Гц), 5.52 (d, 1H, J=1.6 Гц), 4.79 (d, 2H, J=4.8 Гц).

Препарат D.

2-(Аллилокси)-4-аминобензонитрил

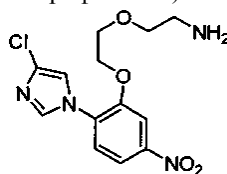


В круглодонную колбу, содержащую смесь 2-(аллилокси)-4-нитробензонитрила (4,0 г, 19,6 ммоль), абсолютного метанола (40 мл), воды (8 мл) и хлорида аммония (5,2 г, 98 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (5,7 г, 98,0 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 50 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc, и данный раствор промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением 2-(аллилокси)-4-аминобензонитрила (3,2 г, выход: 94%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 175,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.29 (d, 1H, J=8.4 Гц), 6.22 (dd, 1H, J=2.0, 8.4 Гц), 6.14 (s, 1H), 6.07-5.98 (m, 1H), 5.48 (dd, 1H, J=1.6, 3.2 Гц), 5.44 (dd, 1H, J=1.6, 3.2 Гц), 4.59 (d, 2H, J=1.6 Гц).

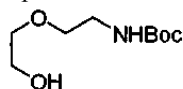
Препарат Е.

2-(2-(2-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этокси)этанами́н



Промежуточное соединение Е(1).

трет-Бутил (2-(2-гидрокси)этокси)этилкарбамат

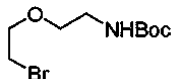


К охлажденному до 0°C раствору 2-(2-аминоэтоксиэтанол) (10 г, 95,23 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли триэтиламин (19,23 г, 190,47 ммоль) и затем по каплям в течение 15 мин Вос-ангидрид (22,62 г, 104,76 ммоль) при 0°C. Данную реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ (тонкослойной хроматографии). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в этилацетат (400 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2×250 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил (2-(2-гидрокси)этокси)этилкарбамата (10,9 г, 55,8%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д.: 6.76 (1H, s), 4.56 (1H, t, J=5.2 Гц), 3.50-3.46 (2H, m), 3.41-3.36 (4H, m), 3.10-3.05 (2H, m), 1.38 (9H, s).

Промежуточное соединение Е(2).

трет-Бутил (2-(2-бром)этокси)этилкарбамат

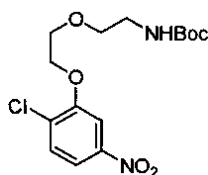


К охлажденному до 0°C раствору трет-бутил (2-(2-гидрокси)этокси)этилкарбамата (5 г, 24,5 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли трифенилфосфин (9,63 г, 36,7 ммоль) и затем четырехбромистый углерод (12,18 г, 36,7 ммоль) при 0°C. Данную реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель 60-120 меш), используя 5-10% этилацетат в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-бромпропилкарбамата (4,9 г, 70,73%) в виде светло-коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 4.90 (1H, s), 3.77 (2H, t, J=6.0 Гц), 3.55 (2H, t, J=5.2 Гц), 3.46 (2H, t, J=6.0 Гц), 3.32 (2H, q, J=5.2 Гц), 1.44 (9H, s).

Промежуточное соединение Е(3).

трет-Бутил 2-(2-(2-хлор-5-нитрофенокси)этокси)этилкарбамат

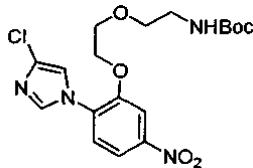


К смеси 2-хлор-5-нитрофенола (2 г, 11,62 ммоль), карбоната цезия (5,66 г, 17,44 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли Промежуточное соединение Е(2) (4,95 г, 17,44 ммоль) и затем иодид тетрабутиламмония (0,214 г, 0,581 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток переносили в этилацетат (200 мл) и промывали солевым раствором (2×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением трет-бутил 2-(2-(2-хлор-5-нитрофенокси)этокси)этилкарбамата (2,1 г, 50%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M-100)⁺ = 260,7.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.87-7.81 (2H, m), 7.54-7.52 (1H, d, J=8.8 Гц), 4.95 (1H, s), 4.31-4.29 (2H, m), 3.92-3.90 (2H, m), 3.66-3.64 (2H, t, J=6.0 Гц), 3.37-3.33 (2H, m), 1.44 (9H, s).

Промежуточное соединение E(4).

трет-Бутил 2-(2-(2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этокси)этилкарбамат

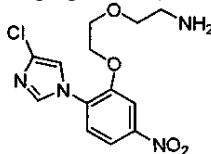


К перемешиваемой смеси промежуточного соединения E(3) (4,0 г, 11,1 ммоль), КОН (0,93 г, 16,6 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляли хлоримидазол (1,69 г, 16,6 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 90°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС и ТСХ. Затем реакционную смесь выливали на дробленый лед (50 г) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 60-70% этилацетат в петролейном эфире, с выходом трет-бутил 2-(2-(2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этокси)этилкарбамата (3,0 г, 63,29%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M-100)⁺ = 326,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.01-7.97 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.46-7.44 (1H, d, J=8.8 Гц), 7.28-7.27 (1H, m), 4.92 (1H, s), 4.34-4.33 (2H, m), 3.86-3.83 (2H, m), 3.59-3.57 (2H, t, J=5.2 Гц), 3.37-3.34 (2H, m), 1.43 (9H, s).

Препарат E.

2-(2-(2-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этокси)этанамин

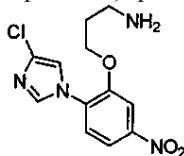


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения E(4) (1 г, 2,34 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли HCl в диоксане (20 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и вливали в охлажденную до 0°C воду (100 мл). pH подводили насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением препарата E в виде светло-желтой жидкости (0,72 г, 94,11%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 327,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.17 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=8.8 Гц), 7.81-7.78 (2H, m), 4.42-4.40 (2H, m), 3.78-3.76 (2H, m), 3.42 (2H, t, J=6.0 Гц), 2.69-2.66 (2H, m).

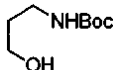
Препарат F.

3-(2-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропан-1-амин



Промежуточное соединение F(1).

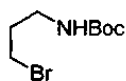
трет-Бутил 3-гидроксипропилкарбамат



К раствору 3-аминопропан-1-ола (10 г, 133,3 ммоль) в дихлорметане (500 мл) добавляли триэтиламин (26,9 г, 266,6 ммоль) и затем по каплям в течение 15 мин Вос-ангидрид (31,82 г, 146,6 ммоль) при 0°C. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (400 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2×250 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил-3-гидроксипропилкарбамата (9,8 г, 42,06%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 6.72 (1H, s), 4.36 (1H, t, J=5.2 Гц), 3.41-3.37 (2H, q, J=6.4 Гц), 2.99-2.94 (2H, q, J=6.4 Гц), 1.55-1.50 (2H, m), 1.38 (9H, s).

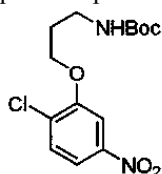
Промежуточное соединение F(2).
трет-Бутил 3-бромпропилкарбамат



К раствору трет-бутил 3-гидроксипропилкарбамата (5 г, 28,57 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли трифенилфосфин (11,52 г, 42,85 ммоль) и затем четырехбромистый углерод (14,22 г, 42,85 ммоль) при 0°C. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 5-10% этилацетат в петролейном эфире, с получением трет-бутил 3-бромпропилкарбамата (4,5 г, 66,46%) в виде светло-коричневой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 4.63 (1H, s), 3.45-3.42 (2H, t, J=6.4 Гц), 3.29-3.24 (2H, q, J=6.4 Гц), 2.08-2.01 (2H, m), 1.44 (9H, s).

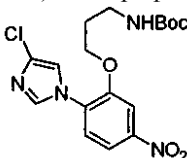
Промежуточное соединение F(3).
трет-Бутил 3-(2-хлор-5-нитрофенокси)пропилкарбамат



К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-нитрофенола (2 г, 11,62 ммоль), карбоната цезия (5,66 г, 17,44 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли трет-бутил 3-бромпропилкарбамат (4,13 г, 17,44 ммоль) и затем иодид тетрабутиламмония (0,214 г, 0,581 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в этилацетат (200 мл) и промывали соевым раствором (2×200 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(2-хлор-5-нитрофенокси)пропилкарбамата (2,2 г, 57,4%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M-100)⁺ = 230,7.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.82-7.76 (2H, m), 7.52 (1H, d, J=8.4 Гц), 4.99 (1H, s), 4.20 (2H, t, J=5.6 Гц), 3.41-3.37 (2H, q, J=6.0 Гц), 2.12-2.01 (2H, m), 1.43 (9H, s).

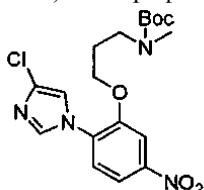
Промежуточное соединение F(4).
трет-Бутил 3-(2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропилкарбамат



К перемешиваемой смеси трет-бутил 3-(2-хлор-5-нитрофенокси)пропилкарбамата (4,0 г, 12,12 ммоль) и КОН (1,018 г, 18,1 ммоль) в ДМСО (30 мл) добавляли хлоримидазол (1,84 г, 18,1 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали при 90°C 18 ч. Затем реакционную смесь выливали на дробленый лед (50 г), экстрагировали этилацетатом (3×200 мл) и промывали соевым раствором (2×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Полученное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 60-70% этилацетат в петролейном эфире, с выходом трет-бутил 3-(2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропилкарбамата (3,2 г, 66,6%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M-100)⁺ = 296,8.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.98-7.93 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.44 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.22 (1H, s), 4.61 (1H, s), 4.22 (2H, t, J=6.0 Гц), 3.31-3.26 (2H, m), 2.06-2.00 (2H, m), 1.42 (9H, s).

Промежуточное соединение F(5).
трет-Бутил 3-(2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил(метил)карбамат



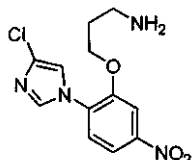
К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения F(4) (1,2 г, 3,030 ммоль) в ТГФ (40

мл) добавляли гидрид натрия (60% в масле, 1,2 г, 30,3 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Затем добавляли при комнатной температуре йодистый метил (4,3 г, 30,30 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 70°C. Затем неочищенную смесь выливали на дробленый лед (250 г), экстрагировали этилацетатом (2×100 мл) и промывали солевым раствором (150 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил(метил)карбамата (1,0 г, 80,64%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 411,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.98-7.93 (2H, m), 7.79 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.22 (1H, s), 4.19-4.16 (2H, m), 3.38-3.24 (2H, m), 2.81 (3H, s), 2.06-2.00 (2H, m), 1.42 (9H, s).

Препарат F.

3-(2-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропан-1-амин

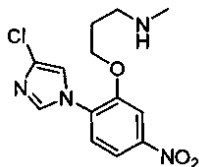


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения F(4) (1 г, 2,5 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли HCl в диоксане (20 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали при пониженном давлении и обрабатывали 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия (100 мл). Данную смесь экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл) и промывали солевым раствором (2×50 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтой жидкости (0,62 г, 83,78%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 297,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.77-7.73 (2H, m), 4.30 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 2.68 (2H, t, $J=6.8$ Гц), 1.89-1.81 (2H, m).

Препарат G.

3-(2-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)-N-метилпропан-1-амин

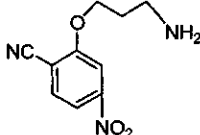


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения F(5) (1 г, 2,439 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли HCl в диоксане (15 мл, 4,0 M). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС и ТСХ. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Затем неочищенную смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали дихлорметаном (2×100 мл). Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтой жидкости (0,6 г, 75%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 311,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.95 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.77-7.73 (2H, m), 4.28 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 2.57-2.50 (2H, m), 2.27 (3H, s), 1.87 (2H, t, $J=6.8$ Гц).

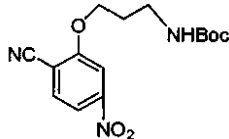
Препарат H.

трет-Бутил 3-(2-циано-5-нитрофенокси)пропилкарбамат



Промежуточное соединение H(1).

трет-Бутил 3-(2-циано-5-нитрофенокси)пропилкарбамат



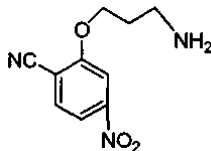
К перемешиваемой смеси 2-гидрокси-4-нитробензонитрила (4 г, 24,37 ммоль) и карбоната цезия (11,91 г, 36,6 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли трет-бутил 3-бромпропилкарбамат (8,71 г, 36,6 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в этилацетат (250

мл), промывали солевым раствором (2×100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 3-(2-циано-5-нитрофенокси)пропилкарбамата (5 г, 63,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 321,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.89-7.87 (1H, m), 7.81 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 4.76 (1H, br s), 4.27-4.24 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 3.40-3.36 (2H, q, $J=6.4$, 12.8 Гц), 2.15-2.09 (2H, m), 1.43 (9H, s).

Препарат Н.

трет-Бутил 3-(2-циано-5-нитрофенокси)пропилкарбамат

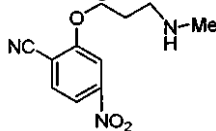


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения Н(1) (3 г, 9,34 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавляли ТФУ (15 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 3-(2-циано-5-нитрофенокси)пропилкарбамата в виде светло-коричневого твердого вещества (1,3 г, 62,9%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 222,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 8.10 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.97-7.93 (1H, m), 7.70 (1H, s), 4.40 (2H, t, $J=6$ Гц), 3.00 (2H, t, $J=7.2$ Гц), 2.12-2.05 (2H, m).

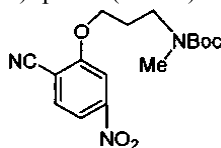
Препарат I.

2-(3-(Метиламино)пропокси)-4-нитробензонитрил



Промежуточное соединение I(1).

трет-Бутил 3-(2-циано-5-нитрофенокси)пропил(метил)карбамат

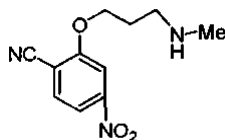


К охлажденному до 0°C раствору препарата Н(1) (2 г, 6,22 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавляли гидрид натрия (2,48 г, 62,2 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) и данную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Добавляли по каплям йодистый метил (8,83 г, 62,2 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 3 ч при комнатной температуре. Данную неочищенную смесь выливали на дробленый лед (350 г), экстрагировали этилацетатом (2×150 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Неочищенное соединение, полученное после концентрации этилацетатного слоя, очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 12% этилацетат в петролейном эфире, с выходом трет-бутил 3-(2-циано-5-нитрофенокси)пропил(метил)карбамата (1,0 г, 52,7%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС: $(M-56)^+ = 279,9$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.88 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 4.23 (2H, t, $J=4$ Гц), 3.48 (2H, t, $J=6.8$ Гц), 2.91 (3H, s), 2.17-2.11 (2H, m), 1.46 (9H, s).

Препарат I.

2-(3-(Метиламино)пропокси)-4-нитробензонитрил

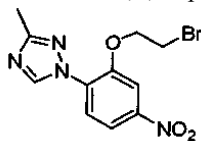


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения I(1) (2,1 г, 2,439 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли ТФУ (10 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтой жидкости (1,1 г, 74,4%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 236,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 8.09 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.99 (1H, s), 7.94-7.91 (1H, m), 4.38 (2H, t, $J=6$ Гц), 2.84 (2H, t, $J=7.2$ Гц), 2.43 (3H, s), 2.05-1.98 (2H, m).

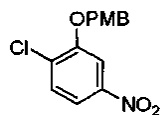
Препарат J.

1-(2-(2-Бромэтокси)-4-нитрофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол



Промежуточное соединение J(1).

1-Хлор-2-(4-метоксибензилокси)-4-нитробензол



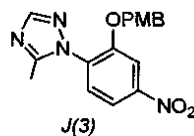
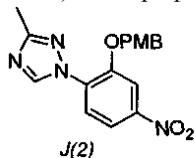
К раствору 2-хлор-5-нитрофенола (10 г, 57,6 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли карбонат калия (11,7 г, 86 ммоль) и затем 4-метоксибензилбромид (13,9 г, 69,1 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ. Затем реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом (100 мл). Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 2% MeOH в CHCl_3 , с получением 1-хлор-2-(4-метоксибензилокси)-4-нитробензола (15 г, 89%) в виде желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.85 (1H, s), 7.79 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.53-7.51 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.41-7.39 (2H, m), 6.95-6.87 (2H, m), 5.17 (2H, s), 3.82 (3H, s).

Промежуточные соединения J(2) и J(3).

J(2): 1-(2-(4-метоксибензилокси)-4-нитрофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол

J(3): 1-(2-(4-метоксибензилокси)-4-нитрофенил)-5-метил-1H-1,2,4-триазол



К раствору 1-хлор-2-(4-метоксибензилокси)-4-нитробензола (15 г, 51,1 ммоль) в ДМСО (45 мл) добавляли гидроксид калия (4,3 г, 77 ммоль) и затем метилтриазол (6,39 г, 77 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 95°C. Затем реакционную смесь выливали на дробленый лед (1,5 кг) и экстрагировали этилацетатом (3×250 мл). Затем промывали соевым раствором (3×250 мл), и сушили над сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в дихлорметане (25 мл) и адсорбировали на силикагель (25 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (120 г), 50% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением промежуточного соединения J(2) (6 г, 34,5%) в виде желтого твердого вещества и промежуточного соединения J(3) (4,5 г, 24,9%) в виде темно-коричневого твердого вещества.

Данные анализа J(2): ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 341,2$.

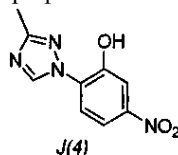
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.83 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 8.06 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.35 (2H, d, $J=8.4$ Гц), 6.94 (2H, d, $J=6.4$ Гц), 5.29 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.47 (3H, s).

Данные анализа J(3): ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 341,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.03-7.96 (3H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.20 (2H, d, $J=8.4$ Гц), 6.89 (2H, d, $J=8.8$ Гц), 5.13 (2H, s), 3.80 (3H, s), 2.32 (3H, s).

Препарат J(4).

2-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенол

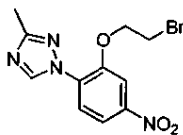


К раствору промежуточного соединения J(2) (6 г, 17,63 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (6 мл) при комнатной температуре, данный раствор перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (2×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения J(4) (3 г, 77%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 221,0$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 11.61 (1H, s), 9.11 (1H, s), 7.97-7.82 (3H, m), 2.38 (3H, s).

Препарат J.

1-(2-(2-Бромэтокси)-4-нитрофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол

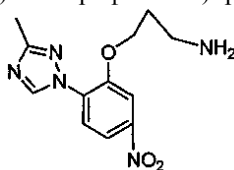


К перемешиваемой смеси 2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенола (3 г, 13,63 ммоль) и K_2CO_3 (2,4 г, 17,79 ммоль) в MeCN (30 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (3,3 г, 17,71 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали солевым раствором (2×25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 1-(2-(2-бромэтокси)-4-нитрофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазола (2,2 г, 49,5%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 327,13$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.15 (1H, s), 8.09-8.04 (3H, m), 4.70-4.69 (2H, m), 3.99-3.97 (2H, m), 2.40 (3H, s).

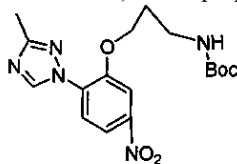
Препарат K.

3-(2-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропан-1-амин



Препарат K(1).

трет-Бутил 3-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропилкарбамат

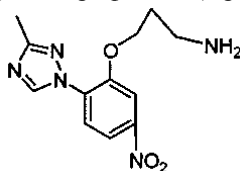


К раствору промежуточного соединения J(4) (2 г, 9,08 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) добавляли карбонат цезия (4,44 г, 13,62 ммоль) и затем трет-бутил (3-бромпропил)карбамат (3,24 г, 13,62 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 2% MeOH в $CHCl_3$, с получением трет-бутил 3-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропилкарбамата (1,4 г, 40,8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 378,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.89 (1H, s), 8.06 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.99-7.94 (1H, m), 7.94 (1H, d, $J=2.4$ Гц), 4.66 (1H, br s), 4.28 (1H, t, $J=6.4$ Гц), 3.32 (2H, q, $J=6$ Гц), 2.50 (3H, s), 2.10 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 9.45 (9H, s).

Препарат K.

3-(2-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропан-1-амин

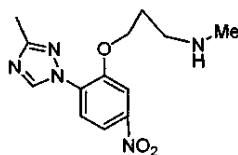


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения K(1) (1 г, 2,65 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшуюся неочищенную смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (50 мл). Затем экстрагировали (2×50 мл) и промывали солевым раствором (2×20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтой жидкости (600 мг, 82%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 278,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 8.90 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=9.6$ Гц), 7.98-7.97 (2H, m), 4.35 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 2.95-2.92 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.07-2.03 (2H, m).

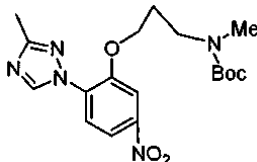
Препарат L.

N-Метил-3-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропан-1-амин



Промежуточное соединение L(1).

трет-Бутил метил(3-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)карбамат

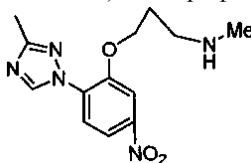


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения K(1) (1,4 г, 3,71 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли гидрид натрия (0,742 г, 18,5 ммоль, 60% дисперсия в минеральном масле), перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре и затем добавляли йодистый метил (5,27 г, 37,1 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем неочищенную смесь выливали на дробленый лед (250 г), экстрагировали этилацетатом (3×100 мл), промывали соевым раствором (150 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 15% EtOAc в гексане) с выходом трет-бутил метил(3-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)карбамата (1,4 г, 96%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 392,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.96-8.87 (1H, m), 8.07 (1H, d, J=8.8 Гц), 7.97 (1H, d, J=9.2 Гц), 7.93 (1H, d, J=3.2 Гц), 4.25 (2H, t, J=5.2 Гц), 3.43 (2H, t, J=6.4 Гц), 2.86 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.61-2.09 (1H, m), 1.4 (9H, s).

Препарат L.

N-Метил-3-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропан-1-амин

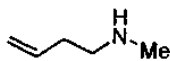


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения L(1) (1,4 г, 3,58 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУ (20,22 г, 195 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и оставшуюся неочищенную смесь обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл). Затем экстрагировали (2×100 мл) и промывали соевым раствором (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтой жидкости (1 г, 100%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 292,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.92 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=9.6 Гц), 7.98 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=2 Гц), 4.34 (2H, t, J=6.4 Гц), 2.79 (2H, t, J=6.8 Гц), 2.50 (3H, s), 2.46 (3H, s), 2.09 (2H, t, J=6.4 Гц).

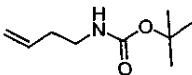
Препарат М.

N-Метилбут-3-ен-1-амин



Препарат М(1).

N-Вос-бут-3-ен-1-амин

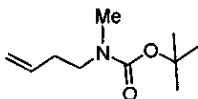


К охлажденному до 0°C раствору бут-3-ен-1-амина (5 г, 69,4 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли триэтиламин (8,41 г, 83,3 ммоль) и затем добавляли по каплям в течение 15 мин Вос-ангидрид (15,12 г, 69,4 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2×150 мл) и соевым раствором (100 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением N-Вос-бут-3-ен-1-амина (7,2 г, 60,5%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 5.78-5.68 (1H, m), 5.09-5.03 (2H, m), 4.57 (1H, s), 3.16 (2H, d, J=6.4 Гц), 2.224-2.189 (2H, m), 1.416 (9H, s).

Препарат М(2).

N-Вос-N-метил-бут-3-ен-1-амин

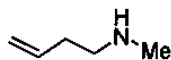


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения М(1) (5 г, 29,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли гидрид натрия (9,35 г, 23,39 ммоль, 60% суспензия в минеральном масле) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли по каплям йодистый метил (41,22 г, 290 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь подвергали дефлегмации в течение 18 ч. Полученное неочищенное вещество обрабатывали льдом (500 г) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Органические слои промывали солевым раствором (150 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением N-Вос-N-метил-бут-3-ен-1-амин (5,4 г, 87,4%) в виде желтой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 5.82-5.71 (1H, m), 5.09-5.00 (2H, m), 3.26 (2H, s), 2.84 (3H, s), 2.29-2.23 (2H, q, J=21.2 Гц), 1.467 (9H, s).

Препарат М.

N-Метилбут-3-ен-1-амин

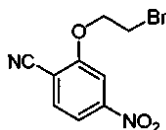


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения М(2) (4,6 г, 24,8 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли HCl в диоксане (20 мл, 4,0 М). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением N-метилбут-3-ен-1-амин в виде светло-коричневой гигроскопичной гидрохлоридной соли (2,69 г, 89,39%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.048 (2H, s), 5.86-5.75 (1H, m), 5.18-5.09 (2H, m), 2.92 (2H, s), 2.51 (3H, s), 2.43-2.38 (2H, q, J=21.2 Гц).

Препарат N.

2-(2-Бромэтокси)-4-нитробензонитрил

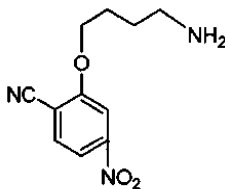


К смеси 2-гидрокси-4-нитро-бензонитрила (2 г, 12,19 ммоль) и K₂CO₃ (3,36 г, 24,39 ммоль) в MeCN (20 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (3,4 г, 18,29 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в этилацетат (100 мл) и промывали солевым раствором (2×25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением 2-(2-бромэтокси)-4-нитробензонитрила (1,6 г, 49%) в виде светло-красного твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.94-7.92 (1H, m), 7.82-7.78 (2H, m), 4.52 (2H, t, J=6.4 Гц), 3.73 (2H, t, J=6.4 Гц).

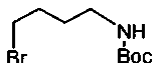
Препарат О.

2-(4-Аминобутокс)-4-нитробензонитрил



Промежуточное соединение О(1).

трет-Бутил 4-бромбутилкарбамат



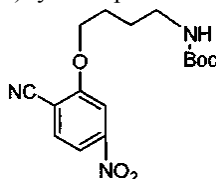
К охлажденному до 0°C раствору трет-бутил 4-гидроксibuтилкарбамата (5 г, 26,41 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли трифенилфосфин (10,38 г, 39,61 ммоль) и затем четырехбромистый углерод (13,15 г, 39,61 ммоль) при 0°C. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колонной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 10% этилацетат в петролейном эфире, с получением трет-бутил 4-бромбутилкарбамата (4,2 г, 63,3%) в виде светло-зеленой жидкости.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 4.53 (1H, s), 3.45-3.41 (2H, m), 3.18-3.13 (2H, m), 1.93-1.83 (2H, m),

1.68-1.61 (2H, m), 1.47 (9H, s).

Промежуточное соединение O(2).

трет-Бутил 4-(2-циано-5-нитрофенокси)бутилкарбамат

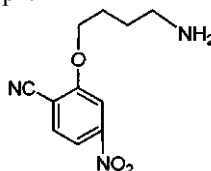


К перемешиваемой смеси 2-гидрокси-4-нитробензонитрила (2 г, 12,19 ммоль), карбоната цезия (6 г, 18,29 ммоль) и ДМФА (20 мл) добавляли трет-бутил 4-бромбутилкарбамат (4,59 г, 18,29 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и промывали соевым раствором (2×50 мл). Органический слой сушили с использованием безводного сульфата натрия и концентрировали под вакуумом с получением трет-бутил 4-(2-циано-5-нитрофенокси)бутилкарбамата (2,1 г, 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 335,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 8.07 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.96 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.8$ Гц), 6.84 (1H, br s), 4.30 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 3.53 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 2.98-2.89 (2H, m), 1.81-1.76 (2H, m), 1.48 (9H, s).

Препарат O.

2-(4-Аминобутокс)-4-нитробензонитрил

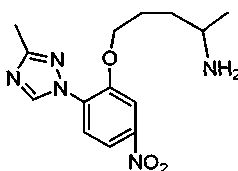


К охлажденному до 0°C раствору промежуточного соединения O(2) (2,1 г, 6,26 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли HCl в диоксане (10 мл, 4 М). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением светло-желтой жидкости (1,2 г, 81,6%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 236,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 8.07 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.96 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J=8.8$ Гц), 4.30 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 2.62 (2H, t, $J=6.8$ Гц), 1.90-1.80 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m).

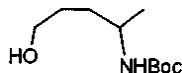
Препарат P.

5-(2-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пентан-2-амин



Промежуточное соединение P(1).

трет-Бутил 5-гидроксипентан-2-илкарбамат

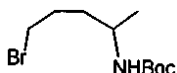


К охлажденному до 0°C раствору 4-аминопентан-1-ола (1,0 г, 9,69 ммоль) в дихлорметане (100 мл) добавляли триэтиламин (4,05 г, 29,1 ммоль) и затем добавляли по каплям в течение 10 мин Вос-ангидрид (6,75 г, 29,1 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ. Затем реакционную смесь обрабатывали насыщенным раствором хлорида аммония (200 мл), органический слой отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали под вакуумом с получением трет-бутил (5-гидроксипентан-2-ил)карбамата (1,2 г, 60,9%).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 4.35 (1H, br s), 3.68-3.65 (3H, m), 1.57-1.43 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.13 (3H, d, $J=6.4$ Гц).

Промежуточное соединение P(2).

трет-Бутил 5-бромпентан-2-илкарбамат



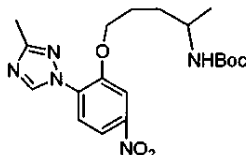
К охлажденному до 0°C раствору трет-бутил (5-гидроксипентан-2-ил)карбамата (3,6 г, 17,71 ммоль)

в дихлорметане (150 мл) добавляли трифенилфосфин (6,97 г, 26,6 ммоль) и затем четырехбромистый углерод (8,81 г, 26,6 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 2-5% этилацетат в петролейном эфире, с получением трет-бутил (5-бромпентан-2-ил)карбамата (2,5 г, 53%) в виде светло-коричневой жидкости.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 4.29 (1H, br s), 3.68 (1H, br s), 3.42 (2H, t, $J=6.8$ Гц), 1.94-1.86 (2H, m), 1.59-1.46 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.13 (3H, d, $J=6.4$ Гц).

Промежуточное соединение Р(3).

трет-Бутил (5-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пентан-2-ил)карбамат

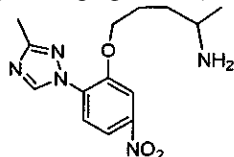


К перемешиваемому раствору 2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенола (1,1 г, 5,00 ммоль), карбоната цезия (2,44 г, 7,49 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавляли трет-бутил (5-бромпентан-2-ил)карбамат (2,45 г, 9,25 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (250 мл) и промывали соевым раствором (2×100 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne ISCO (силикагелевая колонка (40 г), 2-3% метанол в хлороформе) с получением трет-бутил (5-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пентан-2-ил)карбамата (1,5 г, 74,1%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 406,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.86 (1H, s), 8.09-8.07 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.99-7.93 (2H, m), 4.33 (1H, br s), 4.27-4.24 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 3.73 (1H, br s), 2.50 (3H, s), 1.98-1.95 (2H, m), 1.61-1.57 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.17-1.15 (3H, d, $J=8$ Гц).

Препарат Р.

5-(2-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пентан-2-амин

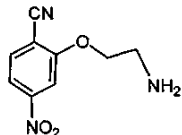


К охлажденному до 0°C раствору трет-бутил (5-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пентан-2-ил)карбамата (1,5 г, 3,70 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУ (5 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×150 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением 5-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пентан-2-амин (920 мг, 81%). ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 306,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.97 (1H, s), 8.08 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 8.00-7.91 (2H, m), 4.29-4.23 (2H, m), 3.27-3.25 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.16-2.03 (4H, m), 1.32-1.27 (3H, m).

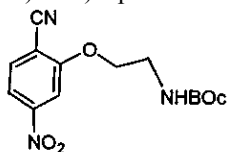
Препарат Q.

2-(2-Аминоэтокс)-4-нитробензонитрил



Промежуточное соединение Q(1).

трет-Бутил (2-(2-циано-5-нитрофенокси)этил)карбамат



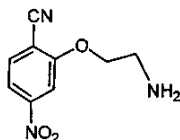
К перемешиваемому раствору 2-гидрокси-4-нитробензонитрила (5,0 г, 30,48 ммоль) в ДМФА (25 мл) добавляли Cs_2CO_3 (14,89 г, 45,7 ммоль). Данную смесь охлаждали до 0°C и добавляли трет-бутил (2-

бромэтил)карбамат (7,17 г, 32 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при 90°C в атмосфере азота. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и удаляли под вакуумом ДМФА. Остаток обрабатывали этилацетатом (50 мл) и промывали соевым раствором (30 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток переносили в дихлорметан (10 мл) с силикагелем (5 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 50% этилацетат в петролейном эфире) с получением трет-бутил (2-(2-циано-5-нитрофенокси)этил)карбамата (4 г, 42,7%) в виде желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.90 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.82 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.4 Гц), 5.04 (1H, br s), 4.27-4.24 (2H, m), 3.66-3.60 (2H, m), 1.45 (9H, s).

Препарат Q.

2-(2-Аминоэтокси)-4-нитробензонитрил

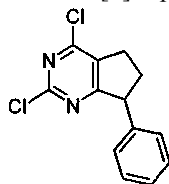


К охлажденному до 0°C раствору трет-бутил (2-(2-циано-5-нитрофенокси)этил)карбамата (4 г, 13,02 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (10 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-аминоэтокси)-4-нитробензонитрила (2,4 г, 89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 208,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.89 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.83 (1H, s), 7.76 (1H, d, J=8.4 Гц), 4.23 (2H, t, J=5.2 Гц), 3.22 (2H, t, J=5.2 Гц).

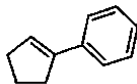
Препарат R.

2,4-Дихлор-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин



Промежуточное соединение R(1).

Циклопентенилбензол

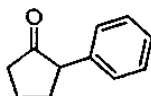


К раствору 3,0 М раствора бромида фенилмагния в диэтиловом эфире (49,7 мл, 149 ммоль) добавляли ТГФ (300 мл). К данному раствору, охлажденному до 0°C, добавляли циклопентанон (13,23 мл, 149 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем при температуре дефлегмации в течение 2 ч. Добавляли лед (20 г) и затем бн. HCl, пока не растворялся осадок. Данный продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные слои промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением циклопентенилбензола (21,49 г, 149 ммоль, выход: 100%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 145,1.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д.: 7.48 (2H, d, J=7.3 Гц), 7.35 (2H, t, J=7.8 Гц), 7.22-7.27 (1H, m), 6.22 (1H, t, J=2.1 Гц), 2.70-2.80 (2H, m), 2.52-2.64 (2H, m), 2.01-2.12 (2H, m).

Промежуточное соединение R(2).

2-Фенилциклопентанон



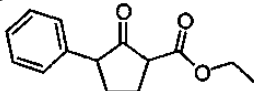
Смесь 30% перекиси водорода (23 мл, 149 ммоль) и 85% муравьиной кислоты (100 мл, 2619 ммоль) нагревали при 40°C в течение 15 мин. Затем смесь осторожно добавляли к циклопентенилбензолу (21,49 г, 149 ммоль), и полученную двухфазную систему интенсивно перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Вначале наблюдалась экзотермическая реакция. К концу перемешивания раствор становился гомогенным. Реакционную смесь осторожно гасили насыщенным водным раствором бикарбона-

та натрия. Полученный продукт экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные эфирные слои сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-фенилциклопентанона (19,995 г, 125 ммоль, выход: 84%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 161,0$.

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д.: 7.38 (1H, t, $J=7.3$ Гц), 7.30-7.35 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J=7.3$ Гц), 3.28-3.37 (1H, m), 2.71 (1H, td, $J=4.6, 2.7$ Гц), 2.58-2.63 (1H, m), 2.43-2.55 (1H, m), 2.29 (1H, ddd, $J=19.0, 10.5, 9.0$ Гц), 2.07-2.21 (1H, m), 1.88-1.99 (1H, m).

Промежуточное соединение R(3).

Этил 2-оксо-3-фенилциклопентанкарбоксилат

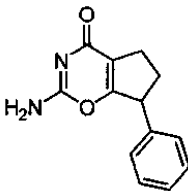


К раствору диизопропиламина (6,62 мл, 46,8 ммоль) в ТГФ (200 мл) при $-78^\circ C$ добавляли 1,6 М раствор н-бутиллития в гексанах (29,3 мл, 46,8 ммоль). Данный раствор перемешивали в течение 30 мин при $-78^\circ C$ и обрабатывали раствором 2-фенилциклопентанона (5 г, 31,2 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл). После перемешивания в течение 30 мин при $-78^\circ C$ к реакционной смеси добавляли цианмуравьиной кислоты этиловый эфир (3,36 мл, 34,3 ммоль). Полученный раствор нагревали до $25^\circ C$ с перемешиванием в течение 3 ч. Затем реакционную смесь гасили путем добавления воды (10 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали под вакуумом. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 2-оксо-3-фенилциклопентанкарбоксилата (5,3 г, 22,82 ммоль, выход: 73%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: $(M+K)^+ = 273,2$.

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ м.д.: 7.32-7.39 (2H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.19-7.25 (2H, m), 4.18-4.32 (2H, m), 3.29-3.55 (2H, m), 1.87-2.62 (4H, m), 1.28-1.39 (3H, m).

Промежуточное соединение R(4).

2-Амино-7-фенил-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-4(5H)-он

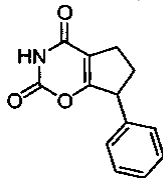


Сульфат 2-метил-2-тиопсевдомочевины (1,336 г, 9,61 ммоль) растворяли в воде (10 мл) и добавляли КОН (1,128 г, 20,10 ммоль). При перемешивании добавляли этил 2-оксо-3-фенилциклопентанкарбоксилат (2,03 г, 8,74 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь фильтровали, промывали водой и диэтиловым эфиром и сушили над безводным сульфатом натрия с получением 2-амино-7-фенил-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-4(5H)-она (1,22 г, 5,35 ммоль, выход: 61,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 229,1$.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.57-7.85 (2H, m), 7.08-7.47 (5H, m), 4.25-4.38 (1H, m), 1.72-2.73 (3H, m), 1.09-1.31 (1H, m).

Промежуточное соединение R(5).

7-Фенил-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-2,4(3H,5H)-дион



2-Амино-7-фенил-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-4(5H)-он (900 мг, 3,94 ммоль) растворяли при перемешивании в 3 М водном растворе хлористого водорода (32 мл, 96 ммоль). Данную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. В результате очистки путем колоночной хроматографии на силикагеле получали 7-фенил-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-2,4(3H,5H)-дион (350 мг, 1,527 ммоль, выход: 38,7%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 230,0$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.34 (1H, br s), 7.35 (2H, t, $J=7.3$ Гц), 7.27-7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J=7.3$ Гц), 4.20 (1H, t, $J=7.6$ Гц), 2.82-2.91 (1H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m).

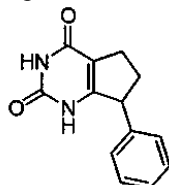
Или раствор 2-фенилциклопентанона (19,995 г, 125 ммоль) и N-(хлоркарбонил)изоцианата (23,70 г, 225 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при $58^\circ C$ и в течение 45 мин при $130^\circ C$. Полученное вязкое ве-

щество растворяли в этилацетате и нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Полученный продукт очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с выходом 7-фенил-6,7-дигидроциклопента[е][1,3]оксазин-2,4(3Н,5Н)-диона (3,751 г, 16,36 ммоль, выход: 13%) в виде коричневатого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 230,0$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.34 (1H, br s), 7.35 (2H, t, $J=7.3$ Гц), 7.27-7.32 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J=7.3$ Гц), 4.20 (1H, t, $J=7.6$ Гц), 2.82-2.91 (1H, m), 2.61-2.79 (2H, m), 2.11-2.21 (1H, m).

Промежуточное соединение R(6).

7-Фенил-6,7-дигидро-1Н-циклопента[d]пиримидин-2,4(3Н,5Н)-дион

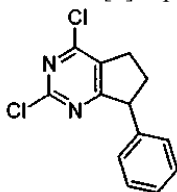


Раствор 7-фенил-6,7-дигидроциклопента[е][1,3]оксазин-2,4(3Н,5Н)-диона (3,751 г, 16,36 ммоль) в концентрированном водном растворе аммиака (80 мл, 16,36 ммоль) нагревали в сосуде высокого давления объемом 350 мл в течение 5 ч. После удаления под вакуумом растворителя получали 7-фенил-6,7-дигидро-1Н-циклопента[d]пиримидин-2,4(3Н, 5Н)-дион (3,73 г, 16,34 ммоль, выход: 100%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 229,1$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7.34 (2H, t, $J=7.5$ Гц), 7.26 (1H, t, $J=7.3$ Гц), 7.18 (2H, d, $J=7.3$ Гц), 5.39 (1H, br s), 4.14 (1H, d, $J=7.3$ Гц), 2.43-2.68 (2H, m), 1.80-1.88 (2H, m).

Препарат R.

2,4-Дихлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин

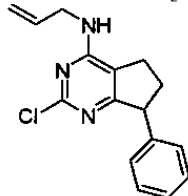


Раствор 7-фенил-6,7-дигидро-1Н-циклопента[d]пиримидин-2,4(3Н,5Н)-диона (1,241 г, 5,44 ммоль) в оксихлориде фосфора (14,93 мл, 163 ммоль) нагревали в микроволновой печи в течение 1 ч при 110°C. Полученное вещество добавляли в лед. Когда лед растаял, продукт экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,4-дихлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (3,132 г, 72%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 265,0$.

^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.31-7.37 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=7.0$ Гц), 7.15 (2H, d, $J=7.9$ Гц), 4.44 (1H, t, $J=8.2$ Гц), 3.09-3.18 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 2.73 (1H, ddd, $J=9.0, 4.7, 4.6$ Гц), 2.26 (1H, ddd, $J=8.5, 7.0, 6.7$ Гц).

Препарат Ra.

N-Аллил-2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин

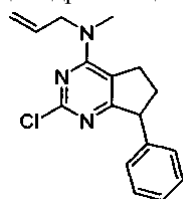


К раствору препарата R (1 г, 3,80 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,973 г, 7,54 ммоль) и затем аллиламин (0,29 г, 4,12 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 30% этилацетат в петролейном эфире, с получением N-аллил-2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин (0,7 г, 70%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 286,1$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7.75-7.72 (1H, m), 7.32-7.28 (3H, m), 7.24-7.13 (2H, m), 5.96-5.91 (1H, m), 5.22-5.11 (2H, m), 4.22-4.20 (1H, t, $J=7.20$ Гц), 4.02 (2H, t, $J=4.00$ Гц), 2.82-2.80 (1H, m), 2.79-2.55 (2H, m), 1.99-1.97 (1H, m).

Препарат Rb.

N-Аллил-2-хлор-N-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин

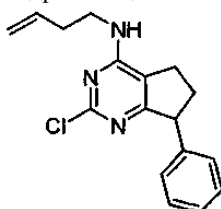


К раствору препарата R (0,5 г, 1,88 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,48 г, 2,28 ммоль) и затем метилаллиламин (0,22 г, 3,75 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 30% этилацетат в петролейном эфире, с получением N-аллил-2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амина (0,36 г, 63,6%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 300,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.31-7.29 (2H, m), 7.27-7.26 (1H, m), 7.19-7.12 (2H, m), 5.89-5.83 (1H, m), 5.26-5.17 (2H, m), 4.20-4.16 (3H, m), 3.20-3.16 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.09-3.07 (1H, m), 2.56 (1H, m), 2.07-2.03 (1H, m).

Препарат Rc.

N-Бут-(3-енил)-2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин

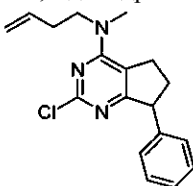


К раствору препарата R (1 г, 3,71 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,86 г, 7,51 ммоль) и затем 3-бутен-1-амин (0,29 г, 4,13 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 30% этилацетат в петролейном эфире, с получением N-бут-(3-енил)-2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амина (0,71 г, 63,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 300,1$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.61 (1H, s), 7.53-7.52 (2H, m), 7.51-7.32 (1H, m), 7.29-7.13 (2H, m), 5.88-5.82 (1H, m), 5.13-5.039 (2H, m), 4.18 (1H, t, $J=8.4$ Гц), 3.45-3.40 (2H, m), 2.77 (1H, t, $J=4.8$ Гц), 2.66-2.58 (1H, m), 2.36-2.31 (2H, m), 2.00-1.98 (1H, m).

Препарат Rd.

N-(Бут-3-енил)-2-хлор-N-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин

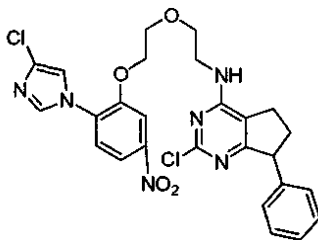


К раствору препарата R (2 г, 7,5 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,95 г, 15,1 ммоль) и затем N-метилбутен-1-амин (препарат М, 1,064 г, 8,25 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 20% этилацетат в петролейном эфире, с получением N-(бут-3-енил)-2-хлор-N-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амина в виде коричневого твердого вещества (1,1 г, 46,4%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 314,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.30-7.12 (5H, m), 5.81-5.77 (1H, m), 5.15-5.06 (2H, m), 4.2-4.163 (1H, m), 3.68-3.63 (2H, m), 3.2 (3H, s), 3.19-3.15 (1H, m), 3.09-3.06 (1H, m), 2.57-2.52 (1H, m), 2.42-2.40 (2H, m), 2.09-2.06 (1H, m).

Препарат Re.

2-Хлор-N-(2-(2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этокси)этил)-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин

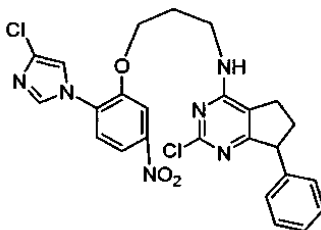


К раствору препарата R (0,58 г, 2,208 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,56 г, 4,417 ммоль) и затем препарат E (0,72 г, 2,208 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 30-40% этилацетат в петролейном эфире, с получением 2-хлор-N-(2-(2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этокси)этил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (0,5 г, 40,98%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 555,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.08 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.00-7.45 (1H, m), 7.44 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.30-7.12 (6H, m), 5.50 (1H, s), 4.36-4.26 (2H, m), 4.24-4.22 (1H, m), 3.90-3.88 (2H, m), 3.77-3.75 (4H, m), 2.84-2.62 (3H, m), 2.15-2.04 (1H, m).

Препарат Rf.

2-Хлор-N-(3-(2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

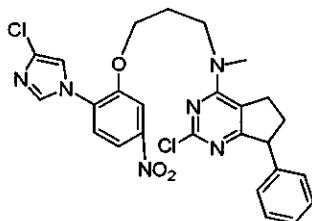


К раствору препарата R (0,552 г, 2,11 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,54 г, 4,189 ммоль) и затем препарат F (0,62 г, 2,11 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 30-40% этилацетат в петролейном эфире, с получением 2-хлор-N-(3-(2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (0,45 г, 36,2%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 527,0$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8.16 (1H, s), 7.99-7.94 (2H, m), 7.80-7.76 (2H, m), 7.58-7.56 (1H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 4.30 (2H, t, $J=6$ Гц), 4.19-4.15 (1H, m), 3.54-3.48 (2H, m), 2.78-2.52 (3H, m), 2.05-2.02 (2H, m), 1.99-1.94 (1H, m).

Препарат Rg.

2-Хлор-N-(3-(2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-N-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

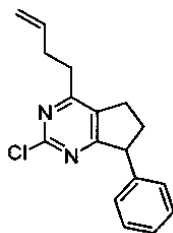


К раствору препарата R (0,553 г, 2,09 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,54 г, 4,19 ммоль) и затем препарат G (0,62 г, 2,09 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 50-60% этилацетат в петролейном эфире, с получением 2-хлор-N-(3-(2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-N-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина (0,55 г, 49,1%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 539,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8.13 (1H, s), 8.00-7.98 (2H, m), 7.78-7.76 (2H, m), 7.31-7.11 (5H, m), 4.32 (2H, t, $J=5.6$ Гц), 4.11 (1H, t, $J=7.2$ Гц), 3.70-3.65 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.13-3.08 (3H, m), 2.52-2.50 (1H, m), 2.12-2.10 (2H, m), 1.99-1.90 (1H, m).

Препарат Rh.

4-(Бут-3-енил)-2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин

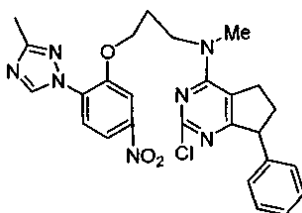


В трехгорлую круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили 2,4-дихлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин (2 г, 7,54 ммоль), Fe(асас)₂ (0,400 г, 1,131 ммоль), ТГФ (84 мл) и NMP (6,4 мл). Полученный раствор охлаждали до -78°C и добавляли по каплям в течение 20 мин бромид бут-3-енилмагния (20 мл). Во время добавления цвет реакционной смеси менялся от темно-красного до коричневого. После перемешивания в течение 1 ч при -78°C добавляли еще одну порцию бромида бут-3-енилмагния (20 мл) и дополнительно перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до 0°C и гасили путем добавления насыщенного раствора хлорида аммония (250 мл). Затем смесь экстрагировали МТВЕ (метил-трет-бутиловым эфиром) (2×200 мл), промывали соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением неочищенного коричневого масла. Масло очищали на оборудовании Teledyne Isco с использованием силикагелевой колонки (40 г) и 4-7% этилацетата в петролейном эфире с получением 4-(бут-3-енил)-2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (1,1 г, 51,2%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 285,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.33-7.24 (3H, m), 7.14-7.12 (2H, m), 5.89-5.83 (1H, m), 5.09-5.00 (2H, m), 4.37 (1H, t, J=7.2 Гц), 3.04-3.01 (1H, m), 2.94-2.92 (1H, m), 2.85-2.81 (2H, m), 2.71-2.66 (1H, m), 2.55-2.51 (2H, m), 2.23-2.19 (1H, m).

Препарат Ri.

2-Хлор-N-метил-N-(3-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин

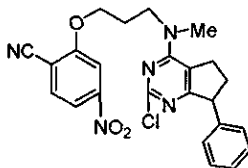


К раствору N-метил-3-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропан-1-амин (препарат L, 1,20 г, 4,15 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,731 г, 5,66 ммоль) и затем 2,4-дихлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин (препарат R, 1 г, 3,77 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в дихлорметан (10 мл) с силикагелем (2 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 50% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-хлор-N-метил-N-(3-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин (1,2 г, 61,2%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 518,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.95 (1H, s), 8.05-7.93 (3H, m), 7.30-7.11 (5H, m), 4.35-4.31 (2H, m), 4.18-4.14 (1H, m), 3.87-3.70 (2H, s), 3.28 (3H, s), 3.21-3.07 (2H, m), 2.54-2.50 (1H, m), 2.27-2.24 (2H, m), 2.01-1.98 (1H, m).

Препарат Rj.

2-(3-((2-Хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)пропокси)-4-нитробензонитрил



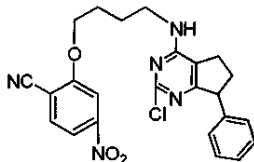
К раствору препарата R (1,24 г, 4,68 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,20 г, 9,35 ммоль) и затем препарат I (1,10 г, 4,68 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при

пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 60-80% этилацетат в петролейном эфире, с получением 2-(3-((2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)пропокси)-4-нитробензонитрила (0,8 г, 36,9%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 464,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.82-7.78 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.54-7.13 (5H, m), 4.37-4.32 (2H, m), 4.15-4.11 (1H, m), 3.93-3.85 (2H, m), 3.34 (3H, s), 3.32-3.30 (1H, m), 3.20-3.17 (1H, m), 2.60-2.50 (1H, m), 2.28-2.23 (2H, m), 2.13-2.04 (1H, m).

Препарат Rk.

2-(4-(2-Хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)бутоксид)-4-нитробензонитрил

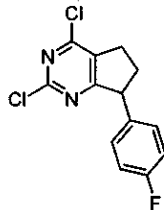


К раствору 2,4-дихлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (препарат R, 1,1 г, 4,163 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,807 г, 6,245 ммоль) и затем 2-(4-аминобутоксид)-4-нитробензонитрил (препарат O, 1,174 г, 4,99 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в дихлорметан (10 мл) с силикагелем (2 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 50% раствор этилацетата в петролейном эфире) с получением 2-(4-(2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)бутоксид)-4-нитробензонитрила (0,9 г, 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 464,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 8.08 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.98 (1H, s), 7.91 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.57 (1H, m), 7.32-7.13 (5H, m), 4.39-4.35 (2H, t, $J=6.4$ Гц), 4.19-4.15 (1H, t, $J=8.0$ Гц), 3.46-3.33 (2H, m), 2.85-2.75 (1H, m), 2.60-2.50 (2H, m), 1.99-1.00 (1H, m), 1.88-1.75 (4H, m).

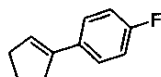
Препарат S.

2,4-Дихлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин



Промежуточное соединение S(1).

1-Циклопентенил-4-фторбензол

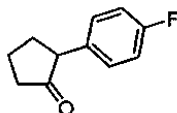


К 0,5 М раствору бромида 4-фторфенилмагния (298 мл, 149 ммоль) в ТГФ при 0°C осторожно добавляли циклопентанон (13,23 мл, 149 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 2 ч. Добавляли лед (10 г) и бн. водную соляную кислоту. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором кислого сернистокислого натрия, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1-циклопентенил-4-фторбензола (24,155 г, 149 ммоль, выход: 100%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 163,0$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.35-7.42 (2H, m), 6.95-7.02 (2H, m), 6.06-6.13 (1H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 2.47-2.56 (2H, m), 1.96-2.06 (2H, m).

Промежуточное соединение S(2).

2-(4-Фторфенил)циклопентанон



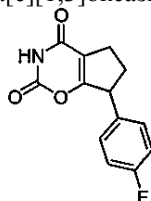
Смесь 80% муравьиной кислоты (100 мл, 2618 ммоль) и 30% перекиси водорода (23 мл, 149 ммоль) нагревали в течение 10 мин при 40°C. Полученный раствор при перемешивании осторожно добавляли к

1-циклопентенил-4-фторбензолу (24,155 г, 149 ммоль). Данную двухфазную систему сначала перемешивали при комнатной температуре. Через некоторое время начиналась спонтанная экзотермическая реакция, и температура поднималась до приблизительно 50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакцию гасили, осторожно добавляя насыщенный раствор бикарбоната натрия. Добавляли диэтиловый эфир и содержимое делительной воронки интенсивно встряхивали. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-(4-фторфенил)циклопентанона (18,557 г, 104 ммоль, выход: 69,9%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 177,2$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.12-7.18 (2H, m), 6.98-7.04 (2H, m), 3.29 (1H, dd, $J=11.6, 8.5$ Гц), 2.42-2.54 (2H, m), 2.27 (1H, ddd, $J=19.1, 10.5, 8.9$ Гц), 2.12-2.20 (1H, m), 2.01-2.12 (1H, m), 1.87-1.99 (1H, m).

Промежуточное соединение S(3).

7-(4-Фторфенил)-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-2,4(3H,5H)-дион

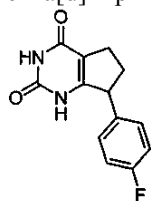


Смесь 2-(4-фторфенил)циклопентанона (18,557 г, 104 ммоль) и N-(хлоркарбонил)изоцианата (19,77 г, 187 ммоль) нагревали в течение 1 ч при 58°C и в течение 2 ч при 130°C. После охлаждения до комнатной температуры полученное вязкое вещество растворяли в этилацетате и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 7-(4-фторфенил)-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-2,4(3H,5H)-диона (13,527 г, 54,7 ммоль, выход: 52,5%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 248,1$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 11.80 (1H, br s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 1.84-1.95 (1H, m).

Промежуточное соединение S(4).

7-(4-Фторфенил)-6,7-дигидро-1H-циклопента[d]пиримидин-2,4(3H,5H)-дион

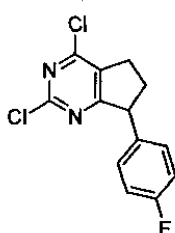


Раствор 7-(4-фторфенил)-6,7-дигидроциклопента[e][1,3]оксазин-2,4(3H,5H)-диона (13,527 г, 54,7 ммоль) в концентрированном гидроксиде аммония (150 мл, 3852 ммоль) нагревали в течение ночи при 100°C в сосуде высокого давления (350 мл). Затем реакцию смесь охлаждали до 0°C и фильтровали. Осадок промывали несколько раз водой и сушили сначала путем продувания через фильтр воздуха и затем под вакуумом с получением 7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-1H-циклопента[d]пиримидин-2,4(3H,5H)-диона (4,670 г, 18,97 ммоль, выход: 34,7%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 247,3$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 11.70-11.81 (2H, br s), 7.31-7.39 (2H, m), 7.16-7.22 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 2.63-2.73 (1H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 1.84-1.95 (1H, m).

Препарат S.

2,4-Дихлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин



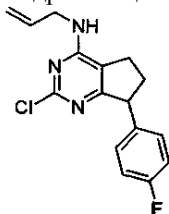
Раствор 7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-1H-циклопента[d]пиримидин-2,4(3H,5H)-диона (1 г, 4,06 ммоль) в оксихлориде фосфора (11,81 мл, 127 ммоль) и N,N-диметиланилине (3,94 мл, 31,1 ммоль) перемешивали в течение ночи при 110°C. Затем реакцию смесь осторожно выливали на лед. Когда лед

растаял, водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,4-дихлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (700,0 мг, 2,472 ммоль, выход: 60,9%) в виде темно-бордового твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 283,1$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.09-7.15 (2H, m), 7.03 (2H, t, $J=8.5$ Гц), 4.42 (1H, t, $J=8.4$ Гц), 3.10 (1H, dd, $J=9.2, 4.6$ Гц), 3.01 (1H, d, $J=8.2$ Гц), 2.73 (1H, d, $J=8.9$ Гц), 2.15-2.27 (1H, m).

Препарат Sa.

N-Аллил-2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин

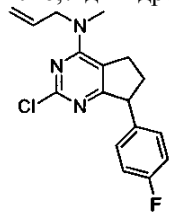


К раствору препарата S (1,2 г, 4,25 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,824 г, 6,38 ммоль) и затем проп-2-ен-1-амин (0,393 г, 5,52 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 30% этилацетат в петролейном эфире, с получением N-аллил-2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин (1 г, 78%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 304,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.25-7.07 (2H, m), 7.00-6.95 (2H, m), 5.99-5.93 (1H, m), 5.30-5.20 (2H, m), 4.67 (1H, br s), 4.26-4.17 (3H, m), 2.78-2.64 (3H, m), 2.11-2.05 (1H, m).

Препарат Sb.

N-Аллил-2-хлор-7-(4-фторфенил)-N-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин

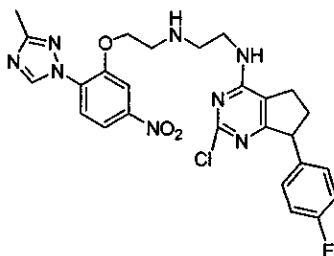


К раствору препарата S (5 г, 17,66 ммоль) в ацетонитриле (100 мл) добавляли диизопропилэтиламин (3,42 г, 26,5 ммоль) и затем N-метилпроп-2-ен-1-амин (1,507 г, 21,19 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 50% этилацетат в петролейном эфире, с получением N-аллил-2-хлор-7-(4-фторфенил)-N-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (4,5 г, 80%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 318,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.11-7.07 (2H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 5.89-5.82 (1H, m), 5.29-5.17 (2H, m), 4.2-4.14 (3H, m), 3.19 (3H, s), 3.16-3.05 (2H, m), 2.56-2.51 (1H, m), 1.99-1.97 (1H, m).

Препарат Sc.

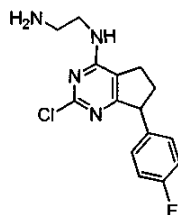
N1-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N2-(2-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этил)этан-1,2-диамин



Препарат Sc.

Стадия (1)

N1-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этан-1,2-диамин



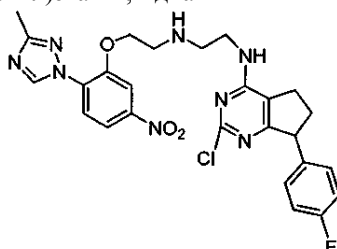
К раствору 2,4-дихлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,5 г, 1,77 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,343 г, 2,659 ммоль) и затем этан-1,2-диамин (0,138 г, 2,30 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в дихлорметан (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% метанол в хлороформе) с получением указанного в заголовке соединения,

N1-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этан-1,2-диамина (0,35 г, 64,5%), в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 307,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.11-7.08 (2H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 5.40 (1H, br s), 4.25-4.22 (1H, m), 3.61-3.57 (2H, m), 2.99-2.98 (2H, m), 2.78-2.62 (3H, m), 2.10-2.09 (1H, m).

Препарат Sc.

N1-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N2-(2-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этил)этан-1,2-диамин

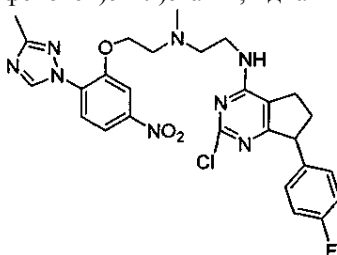


К раствору N1-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этан-1,2-диамина (0,5 г, 1,63 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли ТЕА (триэтиламин) (0,247 г, 2,44 ммоль) и затем 1-(2-(2-бромэтокси)-4-нитрофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол (0,798 г, 2,44 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в дихлорметане (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% метанол в хлороформе) с получением N1-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N2-(2-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этил)этан-1,2-диамина (0,25 г, 27,7%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 553,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.25 (1H, s), 7.14-7.08 (3H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.33-6.31 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 4.39 (1H, br s), 4.16-4.12 (1H, t, $J=8.8$ Гц), 3.93-3.88 (4H, m), 3.22-3.09 (6H, m), 2.55-2.54 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.99-1.98 (1H, m).

Препарат Sd.

N1-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N2-метил-N2-(2-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этил)этан-1,2-диамин



Препарат Sd.

Стадия (1)

N1-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N2-метилэтан-1,2-диамин

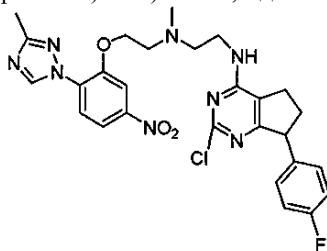


К раствору 2,4-дихлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидина (2,0 г, 7,06 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,369 г, 10,60 ммоль) и затем N-1-метилэтан-1,2-диамин (0,628 г, 8,48 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в дихлорметан (10 мл) с силикагелем (2 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% метанол в хлороформе) с получением N1-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-4-ил)-N2-метилэтан-1,2-диамина (1,6 г, 70,6%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 321,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8.13 (2H, br s), 7.22-7.11 (4H, m), 4.21-4.17 (1H, t, $J=8.0$ Гц), 3.82-3.79 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.19-3.04 (4H, m), 2.55-2.54 (1H, m), 1.99-1.98 (1H, m).

Препарат Sd.

N1-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-4-ил)-N2-метил-N2-(2-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этил)этан-1,2-диамин

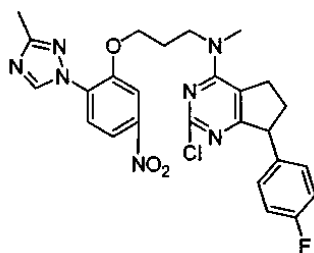


К раствору N1-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-4-ил)-N2-метилэтан-1,2-диамина (0,2 г, 0,623 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляли TEA (0,095 г, 0,935 ммоль) и затем 1-(2-(2-бромэтокси)-4-нитрофенил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазол (препарат J, 0,245 г, 0,233 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в дихлорметане (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% раствор метанола в хлороформе) с получением N1-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-4-ил)-N2-метил-N2-(2-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)этил)этан-1,2-диамина (0,04 г, 13,12%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 567,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.25 (1H, s), 7.14-7.08 (3H, m), 6.99-6.95 (2H, m), 6.41 (1H, s), 6.32 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 4.39 (2H, br s), 4.14 (1H, t, $J=8.8$ Гц), 3.93-3.88 (4H, m), 3.22-3.09 (6H, m), 2.55-2.54 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.99-1.98 (1H, m).

Препарат Se

2-Хлор-7-(4-фторфенил)-N-метил-N-(3-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-4-амин



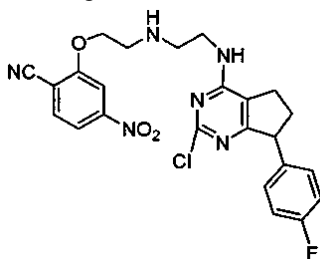
К раствору препарата L (1,1 г, 3,78 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,976 г, 7,55 ммоль) и затем препарат S (1,28 г, 4,53 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 20-30% этилацетат в петролейном эфире, с получением 2-хлор-7-(4-фторфенил)-N-метил-N-(3-

(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амина (1,2 г, 59,2%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 539,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 9.91 (1H, s), 8.04 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.99-7.92 (2H, m), 7.09-7.06 (2H, m), 6.97 (1H, t, $J=8.8$ Гц), 4.33 (2H, t, $J=6$ Гц), 4.13 (2H, t, $J=8$ Гц), 3.88-3.76 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.18-3.05 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.25 (2H, q, $J=6.4$ Гц), 2.00-1.96 (1H, m).

Препарат Sf.

2-(2-(2-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)этиламино)этоксид)-4-нитробензонитрил

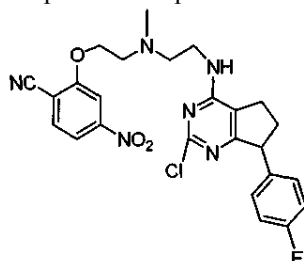


К раствору N1-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этан-1,2-диамина (препарат Sc стадия (1), 1,0 г, 3,265 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (0,495 г, 4,89 ммоль) и затем 2-(2-бромэтоксид)-4-нитробензонитрил (препарат N, 1,05 г, 3,91 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в дихлорметан (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% метанол в хлороформе) с получением 2-(2-(2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)этиламино)этоксид)-4-нитробензонитрила (0,35 г, 21,7%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 497,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.93-7.91 (1H, d, $J=6.8$ Гц), 7.90 (1H, s), 7.86-7.85 (1H, m), 7.12-7.00 (2H, m), 6.98-6.96 (2H, m), 5.30 (1H, br s), 4.34-4.32 (2H, m), 4.26-4.24 (1H, m), 3.70-3.66 (2H, m), 3.21-3.19 (2H, m), 3.04-3.02 (2H, m), 2.78-2.63 (3H, m), 1.99-1.98 (1H, m).

Препарат Sg.

2-(2-((2-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)этил)(метил)амино)этоксид)-4-нитробензонитрил

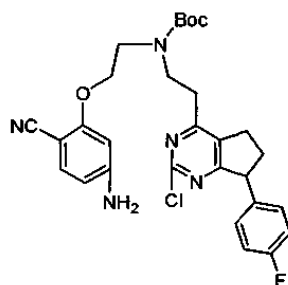


К раствору N1-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N2-метилэтан-1,2-диамина (препарат Sd Стадия (1), 0,5 г, 1,56 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли ТЕА (0,234 г, 2,34 ммоль) и затем 2-(2-бромэтоксид)-4-нитробензонитрил (0,423 г, 1,56 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в дихлорметан (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% метанол в хлороформе) с получением 2-(2-((2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)этил)(метил)амино)этоксид)-4-нитробензонитрила (0,3 г, 37,68%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 511,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.91-7.89 (1H, m), 7.85 (1H, s), 7.72-7.70 (1H, m), 7.14-7.10 (2H, m), 6.98-6.96 (2H, m), 4.42-4.39 (2H, m), 4.17-4.15 (1H, m), 3.66-3.56 (2H, m), 3.49 (3H, s), 3.35-3.26 (2H, m), 3.18-3.12 (4H, m), 2.78-2.63 (1H, m), 1.99-1.98 (1H, m).

Препарат Sh.

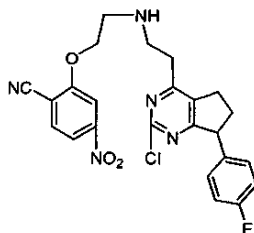
трет-Бутил 2-(5-амино-2-цианофенокси)этил(2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этил)карбамат



Препарат Sh.

Стадия (1).

2-(2-(2-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этиламино)этокси)-4-нитробензонитрил



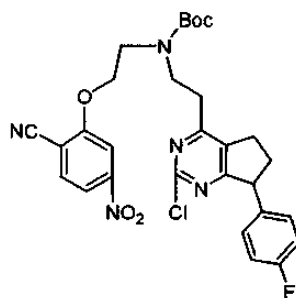
Смесь 2,4-дихлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (0,1 г, 0,353 ммоль), трибутилэтилстаннана (0,118 г, 0,371 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0,0081 г, 0,0070 ммоль) в толуоле (20 мл) подвергали дефлегмации в течение 2 ч при 110°C в атмосфере азота. Растворитель удаляли при пониженном давлении (в условиях глубокого вакуума), и остаток растворяли в смеси ТГФ/МеОН (3:1, 4 мл). Добавляли 2-(2-аминоэтокси)-4-нитробензонитрил (0,088 г, 0,424 ммоль) и данную смесь подвергали дефлегмации в течение 18 ч при 75°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в дихлорметане (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (4 г), 10% метанол в хлороформе) с получением 2-(2-((2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этил)амино)этокси)-4-нитробензонитрила (0,035 г, 20,56%) в виде темно-коричневой вязкой жидкости. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 482,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.93 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.87 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.13-7.10 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 4.45-4.44 (2H, m), 4.36 (1H, t, $J=8.4$ Гц), 3.44-3.41 (4H, m), 3.11-3.09 (2H, m), 2.97-2.88 (2H, m), 2.74-2.66 (1H, m), 2.21-2.12 (1H, m).

Препарат Sh.

Стадия (2)

трет-Бутил 2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этил(2-(2-циано-5-нитрофенокси)этил)карбамат



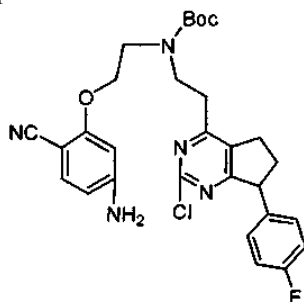
К охлажденному до 0°C раствору трет-бутил 2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этил(2-(2-циано-5-нитрофенокси)этил)карбамата (0,025 г, 0,052 ммоль), ТЕА (0,0052 г, 0,052 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (0,011 г, 0,052 ммоль), и данную смесь перемешивали в течение 60 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в дихлорметане (3 мл) с силикагелем (0,5 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (4 г), 10% метанол в хлороформе) с получением трет-бутил 2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этил(2-(2-циано-5-нитрофенокси)этил)карбамата (0,02 г, 66,2%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 582,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.92 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.87 (1H, s), 7.77 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.16-7.13

(2H, m), 7.03-7.01 (2H, m), 4.38-4.34 (3H, m), 3.87-3.77 (4H, m), 3.10-2.90 (4H, m), 2.73-2.69 (1H, m), 2.25-2.19 (1H, m), 1.42 (9H, s).

Препарат Sh.

трет-Бутил 2-(5-амино-2-цианофенокси)этил(2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этил)карбамат

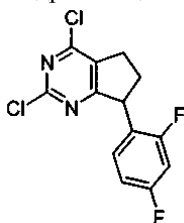


В круглодонную колбу, содержащую трет-бутил 2-(5-амино-2-цианофенокси)этил-(2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этил)карбамат (0,02 г, 0,034 ммоль), смесь метанол/вода (2:1, 3 мл) и хлорид аммония (0,0091 г, 0,172 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,0095 г, 0,172 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 150 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (4 г), 10% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (0,01 г, 52,7%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 552,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.29-7.25 (1H, m), 7.13-6.99 (4H, m), 6.23-6.11 (2H, m), 4.31 (1H, t, J=8.0 Гц), 4.15-4.06 (4H, m), 3.87-3.83 (2H, m), 3.65 (2H, s), 3.15-2.95 (4H, m), 2.72-2.63 (1H, m), 2.17-2.12 (1H, m), 1.56 (9H, s).

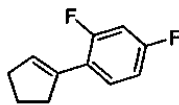
Препарат Т.

2,4-Дихлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин



Промежуточное соединение Т(1).

1-Циклопентенил-2,4-дифторбензол

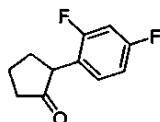


К 0,497 М раствору бромида (2,4-дифторфенил)магния (32,4 г, 149 ммоль) в ТГФ при 0°C осторожно добавляли циклопентанон (13,23 мл, 149 ммоль). После завершения добавления реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 2 ч. Добавляли лед (10 г) и бн. водную соляную кислоту. Реакционную смесь экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты промывали насыщенным водным раствором кислого сернистокислого натрия, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 1-циклопентенил-2,4-дифторбензола (7,064 г, 39,2 ммоль, выход: 26,3%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 181,0.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.22-7.31 (1H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 6.26-6.31 (1H, m), 2.68-2.74 (2H, m), 2.51-2.58 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m).

Промежуточное соединение Т(2).

2-(2,4-Дифторфенил)циклопентанон

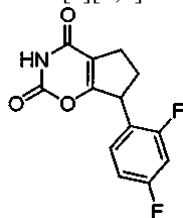


Смесь 90% муравьиной кислоты (26,4 мл, 689 ммоль) и 30% перекиси водорода (6,0 мл, 39,2 ммоль) нагревали в течение 10 мин при 40°C. Полученный раствор при перемешивании осторожно добавляли к 1-циклопентенил-2,4-дифторбензолу (7,064 г, 39,2 ммоль). Данную двухфазную систему сначала перемешивали при комнатной температуре. Через некоторое время начиналась спонтанная экзотермическая реакция, и температура поднималась до приблизительно 50°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили, осторожно добавляя насыщенный раствор бикарбоната натрия. Добавляли диэтиловый эфир, и содержимое делительной воронки интенсивно встряхивали. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2-(2,4-дифторфенил)циклопентанона (3,503 г, 17,85 ммоль, выход: 45,5%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 195,2$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.08 (1H, td, $J=8.4, 6.4$ Гц), 6.76-6.86 (2H, m), 3.42 (1H, dd, $J=12.2, 8.9$ Гц), 2.42-2.53 (2H, m), 2.28-2.39 (1H, m), 2.13-2.23 (1H, m), 1.86-2.10 (2H, m).

Промежуточное соединение Т(3).

7-(2,4-Дифторфенил)-6,7-дигидроциклопента[е][1,3]оксазин-2,4(3Н,5Н)-дион

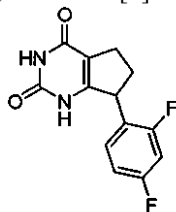


Смесь 2-(2,4-дифторфенил)циклопентанона (1,014 г, 5,17 ммоль) и 50% (по массе) раствора N-(хлоркарбонил)изоцианата в толуоле (1,963 г, 9,30 ммоль) нагревали в течение 1 ч при 58°C и в течение 3 ч при 120°C. Затем реакционную смесь растворяли в этилацетате и промывали водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидроциклопента[е][1,3]оксазин-2,4(3Н,5Н)-диона (499,3 мг, 1,883 ммоль, выход: 36,4%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 266,2$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.19-8.64 (1H, m), 7.10 (1H, td, $J=8.5, 6.3$ Гц), 6.78-6.92 (2H, m), 4.36-4.49 (1H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 2.59-2.78 (2H, m), 2.08 (1H, ddd, $J=9.3, 6.9, 6.7$ Гц).

Промежуточное соединение Т(4).

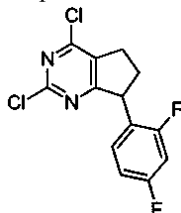
7-(2,4-Дифторфенил)-6,7-дигидро-1Н-циклопента[д]пиримидин-2,4(3Н, 5Н)-дион



Промежуточное соединение Т(3) превращали в 7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-1Н-циклопента[д]пиримидин-2,4(3Н,5Н)-дион с использованием условий, описанных в методике получения промежуточного соединения S(4). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 265,1$.

Препарат Т.

2,4-Дихлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин



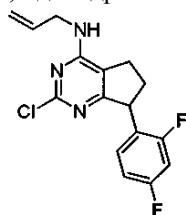
Раствор 7-фенил-6,7-дигидро-1Н-циклопента[д]пиримидин-2,4(3Н,5Н)-диона (248,5 мг, 0,940 ммоль) в оксихлориде фосфора (10 мл) нагревали в микроволновой печи в течение 2 ч при 130°C. Затем реакционную смесь вливали в химический стакан со льдом. Когда лед растаял, продукт экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния и фильтровали. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с получением 2,4-дихлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидина (267,9 мг,

95%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 299,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.08-7.01 (1H, m), 6.88-6.80 (2H, m), 4.60 (1H, t, $J=8.8$ Гц), 3.17-3.09 (1H, m), 3.05-2.97 (1H, m), 2.78-2.69 (1H, m), 2.22-2.15 (1H, m).

Препарат Та.

N-Аллил-2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

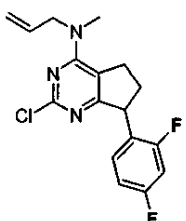


К раствору препарата Т (2 г, 7,5 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,58 г, 19,9 ммоль) и затем проп-2-ен-1-амин (0,569 г, 9,9 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 25% этилацетат в петролейном эфире, с получением N-аллил-2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина в виде желтоватого твердого вещества (1,6 г, 75,7%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 321,5$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 6.97-6.93 (1H, m), 6.81-6.76 (2H, m), 6.00-5.93 (1H, m), 5.31-5.30 (2H, m), 4.67 (1H, m), 4.83 (1H, m), 4.20-4.17 (2H, m), 2.75-2.66 (3H, m), 2.03 (1H, m).

Препарат Tb.

N-Аллил-2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-N-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин.

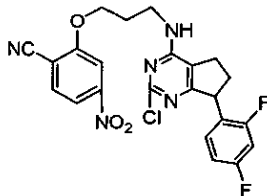


К раствору препарата Т (1,4 г, 4,65 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,8 г, 13,9 ммоль) и затем N-метил-про-2-ен-1-амин (0,397 г, 5,58 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 25% этилацетат в петролейном эфире, с получением N-аллил-2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-N-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амина в виде желтоватого твердого вещества (0,9 г, 57%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 336,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 6.94-6.91 (1H, m), 6.81-6.76 (2H, m), 5.89-5.83 (1H, m), 5.27-5.17 (2H, m), 4.40 (1H, t, $J=8.4$ Гц), 3.20 (3H, s), 3.15-3.10 (2H, m), 2.56 (1H, t, $J=4.4$ Гц).

Препарат Тс.

2-(3-(2-Хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)пропокси)-4-нитробензонитрил



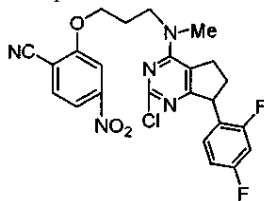
К раствору препарата Т (1,77 г, 5,88 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,51 г, 11,75 ммоль) и затем препарат Н (1,30 г, 5,88 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 10% этилацетат в хлороформе, с получением 2-(3-(2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)пропокси)-4-нитробензонитрила (1,3 г, 45,5%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 486,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.91-7.89 (1H, m), 7.83 (1H, s), 7.76-7.74 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 6.97-6.93 (1H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 4.37-4.99 (1H, br s), 4.47-4.45 (1H, m), 3.38-3.35 (2H, m), 3.86-3.82 (2H, m), 2.78-2.67 (3H, m), 2.32-2.29 (2H, m), 2.04-2.03 (1H, m).

Препарат Тd.

2-(3-((2-Хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-

ил)(метил)амино)пропокси)-4-нитробензонитрил

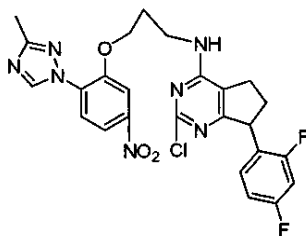


К раствору препарата Т (1,997 г, 6,63 ммоль) в ацетонитриле (250 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,071 г, 8,29 ммоль) и затем препарат I (1,30 г, 5,53 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 5-10% этилацетат в хлороформе, с получением 2-((2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)пропокси)-4-нитробензонитрила (1,1 г, 39,8%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 500,0$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.87-7.85 (1H, m), 7.80 (1H, s), 7.71-7.69 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 6.94-6.90 (1H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 4.37-4.33 (3H, m), 3.98-3.94 (1H, m), 3.86-3.82 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.26-3.18 (2H, m), 2.59-2.57 (1H, m), 2.29-2.25 (2H, m), 1.95-1.85 (1H, m).

Препарат Те.

2-Хлор-7-(2,4-дифторфенил)-N-(3-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин

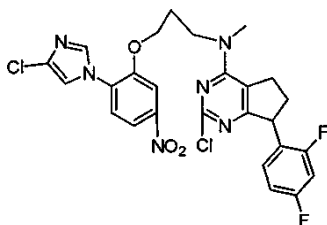


К раствору 2,4-дихлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (препарат Т, 0,717 г, 2,38 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,420 г, 3,25 ммоль) и затем 3-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропан-1-амин (препарат К, 0,60 г, 2,164 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток переносили в дихлорметан (10 мл) с силикагелем (2 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 50% этилацетат в петролейном эфире) с получением 2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-N-(3-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин (0,65 г, 55,4%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 542,0$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.95 (1H, s), 8.05-7.93 (3H, m), 6.95-6.77 (3H, m), 4.86 (1H, br s), 4.86-4.85 (1H, m), 4.37-4.34 (2H, m), 3.75-3.75 (2H, s), 2.69-2.50 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.29-2.26 (2H, m), 2.01-1.98 (1H, m).

Препарат Тф.

2-Хлор-N-(3-(2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-7-(2,4-дифторфенил)-N-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин



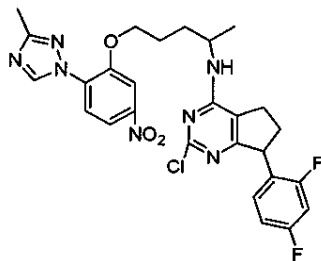
К раствору препарата R (1,31 г, 4,38 ммоль) в ацетонитриле (300 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,13 г, 8,75 ммоль) и затем препарат G (1,36 г, 4,38 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 15-20% этилацетат в петролейном эфире, с получением 2-хлор-N-(3-(2-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пропил)-7-(2,4-дифторфенил)-N-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-амин (1,6 г, 63,5%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 576,0$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.96-7.93 (1H, m), 7.91 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.21 (1H, s), 6.94-6.90 (1H, m), 6.80-6.75 (2H, m), 4.37 (1H, t, $J=8.4$ Гц), 4.29-4.26 (2H, m), 3.88-3.84 (1H, m),

3.67-3.64 (1H, m), 3.23 (3H, s), 3.15-3.06 (2H, m), 2.58-2.56 (1H, m), 2.19-2.04 (2H, m), 1.95-1.85 (1H, m).

Препарат Tg.

2-Хлор-7-(2,4-дифторфенил)-N-(5-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пентан-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

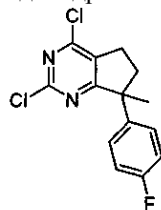


К раствору 2,4-дихлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (907 мг, 3,01 ммоль) в ацетонитриле (150 мл) добавляли диизопропилэтиламин (1,05 г, 6,03 ммоль) и затем 5-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пентан-2-амин (920 мг, 3,01 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 2-3% метанол в хлороформе, с получением 2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-N-(5-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)пентан-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (650 мг, 1,140 ммоль, выход: 37,8%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 570,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.85 (1H, s), 8.07 (1H, d, J=8.4 Гц), 8.00-7.96 (2H, m), 7.00-6.97 (1H, m), 6.81-6.78 (2H, m), 4.47-4.31 (5H, m), 2.72-2.64 (3H, m), 2.50 (3H, s), 2.04-1.98 (3H, m), 1.78-1.74 (2H, m), 1.32-1.25 (3H, m).

Препарат U.

2,4-Дихлор-7-(4-фторфенил)-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин

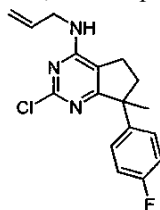


К раствору 2,4-дихлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (препарат S, 3,56 г, 12,57 ммоль) в ДМЭ (1,2-диметоксиэтаноле) (объем: 84 мл) при -78°C добавляли по каплям KHMDS (гексаметилдисилазид калия) (0,91 М в ТГФ, 15,20 мл, 13,83 ммоль). Через 10 мин добавляли MeI (2,36 мл, 37,7 ммоль). Данную реакционную смесь выдерживали при -78°C в течение 10 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Из реакционной смеси, пока она была еще холодной, отбирали аликвоту. Данную аликвоту гасили водой и экстрагировали EtOAc (этилацетатом). Согласно данным ТСХ (10% EtOAc/Hex) и ЖХ-МС-анализа имело место чистое превращение с образованием нового продукта. Затем всю остальную массу вещества также гасили и экстрагировали, как описано выше. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, фильтровали, и удаляли под вакуумом растворитель. В результате SG-хроматографии (0-40% EtOAc/Hex) получали 2,4-дихлор-7-(4-фторфенил)-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (3,01 г, 10,13 ммоль, выход: 81%). ЖХ-МС (*M*+H)⁺ = 293,1 (*продукт вступает в реакцию с метанолом во время анализа*).

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.21-7.29 (2H, m), 6.96-7.04 (2H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 2.62 (1H, ddd, J=13.28, 7.93, 5.04 Гц), 2.26-2.35 (1H, m), 1.68 (3H, s).

Препарат Ua.

N-Аллил-2-хлор-7-(4-фторфенил)-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин



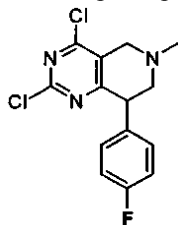
К раствору 2,4-дихлор-7-(4-фторфенил)-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (препарат U, 1,00 г, 3,37 ммоль) в ДХМ (13,46 мл) добавляли DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин) (1,176 мл, 6,73 ммоль) и затем аллиламин (0,303 мл, 4,04 ммоль). Данный реакционный раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Оста-

ток наносили на колонку с силикагелем и элюировали градиентом 0-50% EtOAc/гексан с получением N-аллил-2-хлор-7-(4-фторфенил)-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (896,2 мг, 2,82 ммоль, выход: 84%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 316,2$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.18-7.23 (2H, m), 6.91-6.98 (2H, m), 5.90-6.00 (1H, m), 5.26 (1H, dd, $J=17.2, 1.4$ Гц), 5.20 (1H, dd, $J=10.1, 1.2$ Гц), 4.62 (1H, br. s), 4.17 (1H, td, $J=5.7, 1.7$ Гц), 2.56-2.62 (2H, m), 2.43-2.50 (1H, m), 2.19-2.28 (1H, m), 1.63 (3H, s).

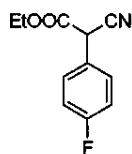
Препарат V.

2,4-Дихлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин



Промежуточное соединение V(1).

Этил 2-циано-2-(4-фторфенил)ацетат

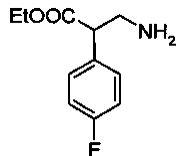


К раствору гидрида натрия (4,2 г, 177,7 ммоль) в ТГФ добавляли 4-фторфенилацетонитрил (10 г, 74,0 ммоль) при $-10^\circ C$. Данную реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при этой же температуре. К реакционной смеси добавляли диэтилкарбонат (10,5 г, 88,0 ммоль), ожидали, пока температура реакционной смеси не достигнет комнатной температуры, и затем смесь нагревали до $40^\circ C$. (Внимание: реакция начинается внезапно и идет с выделением тепла). Когда реакция начиналась, нагревание сразу прекращали, и реакционную смесь охлаждали в смеси лед/ацетон. Ожидали, пока температура полученного раствора не достигнет комнатной температуры, и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до $0^\circ C$, гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением этил 2-циано-2-(4-фторфенил)ацетата в виде неочищенного соединения (10 г). Данное неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 206,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.44 (2H, m), 7.11 (2H, m), 4.69 (1H, s), 4.27-4.22 (2H, q, $J=7.2$ Гц), 1.26 (3H, m).

Промежуточное соединение V(2).

Этил 3-амино-2-(4-фторфенил)пропаноат

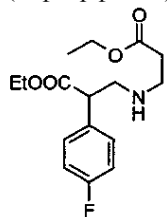


К раствору промежуточного соединения V(1) (10,0 г, 40,0 ммоль) в уксусной кислоте добавляли палладий на углеводе (10%, масса/массу) и затем H_2SO_4 (0,5 объема, 5 мл) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь в течение 18 ч гидрогенизировали при давлении водорода 5 кг. Затем реакционную смесь фильтровали через слой диатомовой земли (Celite) и промывали метанолом. Фильтрат упаривали при пониженном давлении и остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната. Водный раствор экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 4). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Данное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 10% метанол в дихлорметане, с получением этил 3-амино-2-(4-фторфенил)пропаноата (6,0 г, 59%) в виде маслянистой жидкости. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 212,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.26-7.22 (2H, m), 7.04-6.98 (2H, m), 4.15 (2H, m), 3.66 (1H, m), 3.28 (1H, m), 2.99 (1H, m), 1.20 (3H, m).

Промежуточное соединение V(3).

Этил 3-(3-этоксипропиламино)-2-(4-фторфенил)пропаноат

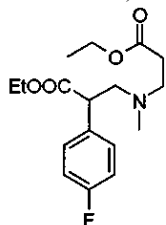


К раствору промежуточного соединения V(2) (3,0 г, 14,0 ммоль) в этаноле добавляли этилакрилат (1,7 г, 17,0 ммоль) при комнатной температуре. Данную реакционную смесь перемешивали при этой же температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, и полученное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 50% этилацетат в петролейном эфире, с выходом этил 3-(3-этоксипропиламино)-2-(4-фторфенил)пропаноата (2,5 г, 60%) в виде желтоватой маслянистой жидкости. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 313,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.27-7.21 (2H, m), 7.03-6.97 (2H, m), 4.13 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.23 (1H, m), 2.89 (3H, m), 2.48 (2H, m), 1.22 (6H, m).

Промежуточное соединение V(4).

Этил 3-((3-этоксипропил)(4-метоксибензил)амино)-2-(4-фторфенил)пропаноат

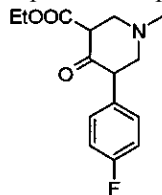


К раствору промежуточного соединения V(3) (12,0 г, 38,5 ммоль) в ацетоне добавляли K_2CO_3 (6,38 г, 46,3 ммоль) и затем йодистый метил (6,5 г, 46,3 ммоль) при 0°C . Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли водой. Водный слой экстрагировали этилацетатом (50×3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (75 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Данное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 20% этилацетат в петролейном эфире, с получением этил 3-((3-этоксипропил)(метил)амино)-2-фенилпропаноата (6,0 г, 50%) в виде маслянистой жидкости. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 326,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 7.01 (2H, m), 6.98, (2H, m), 4.16-4.07 (4H, m), 3.77 (1H, m), 3.13 (1H, t, $J=2.4$ Гц), 2.75-2.51 (5H, m), 2.17 (3H, s), 1.26-1.19 (6H, m).

Промежуточное соединение V(5).

Этил 5-(4-фторфенил)-1-метил-4-оксопиперидин-3-карбоксилат

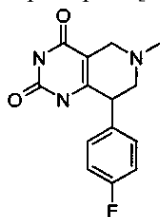


К охлажденному раствору промежуточного соединения V(4) (6,0 г, 18,4 ммоль) в ТГФ добавляли трет-БуОК (4,1 г, 36,9 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водой и затем при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (25 мл×4). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Данное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 20% этилацетат в петролейном эфире, с получением этил 5-(4-фторфенил)-1-метил-4-оксопиперидин-3-карбоксилата (3,0 г, 51%) в виде маслянистой жидкости. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 278,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 7.35 (1H, m), 7.15 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.98 (1H, m), 4.01 (2H, m), 3.88 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.38 (2H, m), 2.19 (3H, s), 1.19-1.08 (3H, m).

Промежуточное соединение V(6).

8-(4-Фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-дион

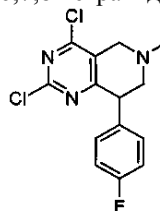


К охлажденному раствору промежуточного соединения V(5) (3,0 г, 10,75 ммоль) в этаноле добавляли трет-BuOK (3,0 г, 26,8 ммоль) и затем мочевины (1,6 г, 26,8 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 36 ч. Затем реакционную смесь гасили водой, и при пониженном давлении выпаривали растворитель. Остаток разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (25 мл×3). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Данное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 100% этилацетат, с получением 8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2,4(1H,3H)-диона (1,5 г, 51%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 276,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 11.08 (1H, s), 10.59 (1H, s), 7.31 (2H, m), 7.13 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.17 (1H, m), 2.80-2.59 (2H, m), 2.23 (3H, s).

Препарат V.

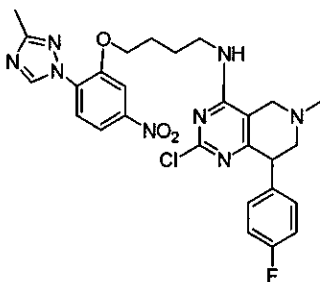
2,4-Дихлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин



Раствор промежуточного соединения V(6) (1,5 г, 5,45 ммоль) и ДМФА (каталитическое количество) в POCl₃ (20 объемов) нагревали при температуре дефлегмации в течение 10 ч. Избыток POCl₃ выпаривали при пониженном давлении. Остаток выливали на дробленый лед и перемешивали в течение 15 мин. Полученный водный раствор экстрагировали этилацетатом (20 мл×2). Объединенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл×2), соевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали при пониженном давлении с получением 2,4-дихлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (0,7 г, 56%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 312,2.

Препарат Va.

2-Хлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-N-(4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин ТФУ-соль



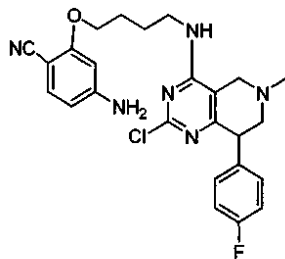
Смесь 4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-1-амин ТФУ-соли (46,6 мг, 0,090 ммоль), 2,4-дихлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (20 мг, 0,064 ммоль) и DIEA (N,N-диизопропилэтиламина) (55,9 мкл, 0,320 ммоль) в ацетонитриле (320 мкл), содержащем 2 капли MeOH, перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный неочищенный продукт очищали путем препаративной ЖХВД с выходом 2-хлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-N-(4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин ТФУ-соли (43,6 мг, выход: 82%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 567,2.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 9.00 (s, 1H), 8.06 (d, J=2.1 Гц, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.21-7.12 (m, 2H), 7.04-6.96 (m, 2H), 4.39 (t, J=6.3 Гц, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.60-3.52 (m, 2H), 3.42-3.23 (m, 2H), 2.94 (dd, J=11.7, 5.4 Гц, 1H), 2.68 (dd, J=11.7, 6.0 Гц, 1H), 2.48-2.39 (m, 6H), 1.99 (t, J=6.8 Гц, 2H), 1.84 (td, J=7.2, 3.4

Гц, 2H).

Препарат Vb.

4-Амино-2-(4-(2-хлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-иламино)бутокс)бензонитрил

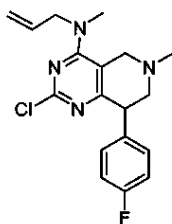


Смесь 4-амино-2-(4-аминобутокс)бензонитрила 2ТФУ-соли (препарат X, 23,32 мг, 0,054 ммоль), 2,4-дихлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (препарат V, 14 мг, 0,045 ммоль) и DIEA (39,2 мкл, 0,224 ммоль) в ацетонитриле (224 мкл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Полученный неочищенный продукт очищали путем препаративной ЖХВД с выходом 4-амино-2-(4-((2-хлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-ил)амино)бутокс)бензонитрила (5,0 мг, выход: 15,72%). ЖХ-МС: $(M+Na)^+ = 481,2$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7.26-7.18 (m, 3H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.33 (d, $J=2.0$ Гц, 1H), 6.28 (dd, $J=8.5$, 1.9 Гц, 1H), 4.45 (dd, $J=10.5$, 6.3 Гц, 1H), 4.30 (d, $J=11.6$ Гц, 2H), 4.10 (t, $J=5.6$ Гц, 2H), 3.89 (dd, $J=12.4$, 6.3 Гц, 1H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.18-3.08 (m, 3H), 2.01-1.80 (m, 4H).

Препарат Vc.

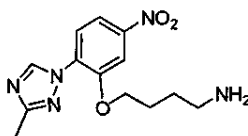
N-Аллил-2-хлор-8-(4-фторфенил)-N,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин



К смеси 2,4-дихлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидина (препарат V, 408 мг, 1,307 ммоль) и NMP (13 мл) добавляли N-метилпроп-2-ен-1-амин (465 мг, 6,53 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли воду (50 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь фильтровали с получением светлого желтовато-коричневого твердого вещества, которое сушили и очищали путем колоночной флэш-хроматографии, используя для элюирования 30-100% EtOAc/гексан, с выходом N-аллил-2-хлор-8-(4-фторфенил)-N,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (453 мг, выход: 100%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 347,1$.

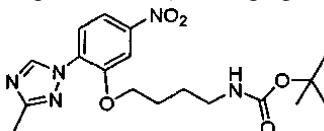
Препарат W.

4-(2-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-1-амина ТФУ-соль



Промежуточное соединение W(1).

трет-Бутил 4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутилкарбамат



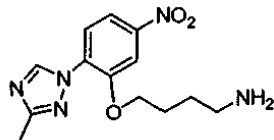
Гидрид натрия (0,405 г, 10,13 ммоль) суспендировали в ТГФ (6 мл) и затем добавляли трет-бутил-(4-гидроксibuтил)карбамат (1,278 г, 6,75 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, и затем добавляли 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-метил-1H-1,2,4-триазол (1,0 г, 4,50 ммоль) в ТГФ (10,0 мл). Данную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и затем дополнительно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой и три раза экстрагировали EtOAc (этилацетатом). Объединенные EtOAc-слои концентрировали, и остаток очищали путем флэш-хроматографии (силикагель, 300 г, 0-80% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил

(4-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутил)карбамата (1,75 г, выход. 99%). ЖХ-МС: $(M+Na)^+ = 414,5$.

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ : 8.88 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 8.00 (dd, $J=8.9, 2.3$ Гц, 1H), 7.95 (d, $J=2.3$ Гц, 1H), 4.28 (t, $J=6.5$ Гц, 2H), 3.22 (d, $J=6.4$ Гц, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.01-1.92 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

Препарат W.

4-(2-(3-Метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-1-амина ТФУ-соль

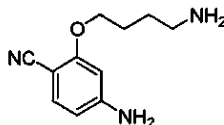


Раствор трет-бутил (4-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутил)карбамата (515 мг, 1,316 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) обрабатывали ТФУ (2 мл, 26,0 ммоль) при 0°C. Данную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали под вакуумом, и остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением белого твердого вещества, которое собирали путем фильтрования с получением 4-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-1-амина ТФУ-соли (440 мг, выход: 83%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 292,4$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ : 8.99 (s, 1H), 8.11 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 8.05 (dd, $J=2.1, 1.3$ Гц, 2H), 4.38 (t, $J=6.2$ Гц, 2H), 3.07-2.94 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.02 (dd, $J=8.8, 6.3$ Гц, 2H), 1.84 (d, $J=7.5$ Гц, 2H).

Препарат X.

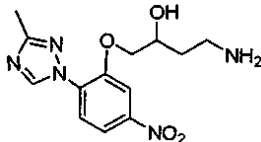
4-Амино-2-(4-аминобутокс)бензонитрил



Смесь 2-(4-аминобутокс)-4-нитробензонитрила ТФУ-соли (препарат О, 25 мг, 0,072 ммоль) и гидразина (112 мкл, 3,58 ммоль) в этаноле (358 мкл) нагревали в течение 4,5 ч при 50°C. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ЖХВД с получением 4-амино-2-(4-аминобутокс)бензонитрила ТФУ-соли (23 мг, выход: 74,2%) ЖХ-МС $(M+H)^+ = 206,1$.

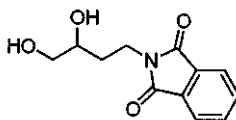
Препарат Y.

4-Амино-1-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-2-ол



Промежуточное соединение Y(1).

2-(3,4-Дигидроксibuтил)изоиндолин-1,3-дион

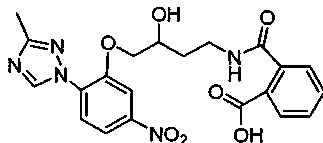


К раствору 2-(бут-3-енил)изоиндолин-1,3-диона (5,20 г, 25,8 ммоль) в ТГФ (86 мл) добавляли 4-метилморфолина 4-оксид (4,54 г, 38,8 ммоль) и затем добавляли по каплям раствор оксида осмия (VIII) в воде (3,16 мл, 0,517 ммоль). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли насыщенный раствор $Na_2S_2SO_3$ и перемешивали дополнительно в течение 10 мин. Водный слой отделяли и три раза экстрагировали EtOAc (этилацетатом), объединенные органические слои промывали водой, соевым раствором и сушили над Na_2SO_4 . Твердое вещество отфильтровывали, и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2-(3,4-дигидроксibuтил)изоиндолин-1,3-диона, который использовали как есть на следующей стадии. ЖХ-МС: $(M+Na)^+ = 258,1$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ : 7.92-7.85 (m, 2H), 7.85-7.75 (m, 2H), 3.91-3.75 (m, 2H), 3.65 (dtd, $J=9.1, 5.5, 3.7$ Гц, 1H), 3.55-3.43 (m, 2H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H).

Промежуточное соединение Y(2).

2-(3-Гидрокси-4-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутилкарбамоил)бензойная кислота

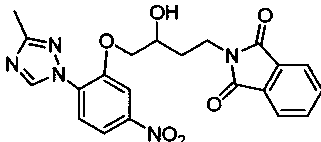


Гидрид натрия (0,827 г, 20,67 ммоль) суспендировали в ТГФ (10 мл) и затем добавляли 2-(3,4-дигидроксибутил)изоиндолин-1,3-дион (3,24 г, 13,78 ммоль) в ТГФ (20,0 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C и затем добавляли 1-(2-фтор-4-нитрофенил)-3-метил-1Н-1,2,4-триазол (2,041 г, 9,19 ммоль) в ТГФ (16,0 мл). Данную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C и затем дополнительно перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь гасили водой и промывали EtOAc (этилацетатом). Водный слой подкисляли до pH 2~4 и затем экстрагировали EtOAc (этилацетатом). Объединенные EtOAc-слои концентрировали под вакуумом с получением 2-(3-гидрокси-4-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутилкарбамоил)бензойной кислоты, которую использовали как есть на следующей стадии. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 456,1$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 9.31 (s, 1H), 8.15-8.01 (m, 3H), 7.86-7.76 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 4.43-4.42 (m, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 3.91-3.87 (m, 1H), 3.63-3.47 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H).

Промежуточное соединение Y(3).

2-(3-Гидрокси-4-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутил)изоиндолин-1,3-дион

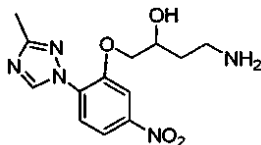


Смесь 2-(3-гидрокси-4-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутилкарбамоил)бензойной кислоты (2,56 г, 5,62 ммоль) и хлористого водорода в диоксане (42,2 мл, 169 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 100°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем экстрагировали EtOAc (этилацетатом). Объединенные органические слои концентрировали с получением 2-(3-гидрокси-4-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутил)изоиндолин-1,3-диона, который использовали как есть на следующей стадии. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 438,2$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 9.26 (s, 1H), 8.13-7.97 (m, 3H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 2H), 4.36 (dd, $J=9.9$, 3.5 Гц, 1H), 4.27 (dd, $J=9.8$, 6.1 Гц, 1H), 4.12 (dt, $J=6.0$, 2.9 Гц, 1H), 3.95-3.81 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.08-1.87 (m, 2H).

Препарат Y.

4-Амино-1-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-2-ол

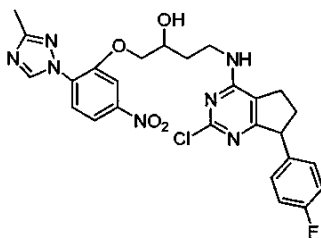


К смеси 2-(3-гидрокси-4-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутил)изоиндолин-1,3-диона (2,458 г, 5,62 ммоль) в EtOH (28,1 мл) добавляли гидразин (8,82 мл, 281 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 1,5 ч при 50°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и переносили в CH_2Cl_2 . Снова твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали и очищали путем препаративной ЖХВД с получением 4-амино-1-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-2-ола (1,4 г, выход: 81%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 308,2$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 9.25 (s, 1H), 8.12 (d, $J=2.1$ Гц, 1H), 8.10 - 7.98 (m, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.25-3.08 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.05-1.86 (m, 2H).

Препарат Ya.

4-(2-Хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)-1-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-2-ол

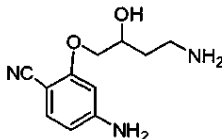


Смесь 4-амино-1-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-2-ола ТФУ-соли (1,4 г, 3,32 ммоль), 2,4-дихлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (1,223 г, 4,32 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (2,321 мл, 13,29 ммоль) в ацетонитриле (16,61 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали путем колоночной флэш-хроматографии, используя для элюирования 5-25% MeOH/CH₂Cl₂, с получением 4-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)-1-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-2-ола (791 мг, выход: 43,0%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 554,3.

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ: 9.08-9.02 (m, 1H), 8.10-7.93 (m, 3H), 7.18-6.97 (m, 5H), 5.23 (t, J=6.4 Гц, 1H), 4.36-4.23 (m, 3H), 4.19-4.06 (m, 2H), 3.52 (dt, J=14.5, 5.1 Гц, 1H), 2.83-2.65 (m, 3H), 2.54-2.48 (m, 3H), 2.16-2.09 (m, 1H), 1.91-1.84 (m, 1H).

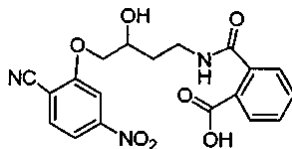
Препарат Z.

4-Амино-2-(4-амино-2-гидроксibuтокси)бензонитрил



Промежуточное соединение Z(1).

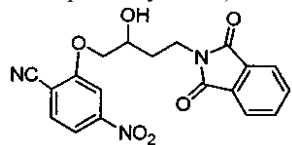
2-(4-(2-Циано-5-нитрофенокси)-3-гидроксибутилкарбамоил)бензойная кислота



2-(3,4-Дигидроксипентил)изоиндолин-1,3-дион подвергали взаимодействию с гидридом натрия и 2-фтор-4-нитробензонитрилом в ТГФ в соответствии с описанной выше методикой синтеза промежуточного соединения Y(2), с получением 2-(4-(2-циано-5-нитрофенокси)-3-гидроксипентилкарбамоил)бензойной кислоты, которую использовали как есть на следующей стадии. ЖХ-МС. $(M+H)^+ = 400,1$.

Промежуточное соединение Z(2).

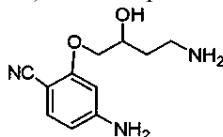
2-(4-(1,3-Диоксоизоиндолин-2-ил)-2-гидроксибүтоксиг) -4-нитробензонитрил



2-(4-(2-Циано-5-нитрофенокси)-3-гидроксibuтилкарбамоил)бензойную кислоту подвергали взаимодействию с хлористым водородом в диоксане в соответствии с описанной выше методикой синтеза промежуточного соединения Y(3), с получением 2-(4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-гидроксibuтоксн)-4-нитробензонитрила, который использовали как есть на следующей стадии. ЖХ-МС: $(M+Na)^+ = 404,1$.

Препарат Z.

4-Амино-2-(4-амино-2-гидроксибүтокс)бензонитрил

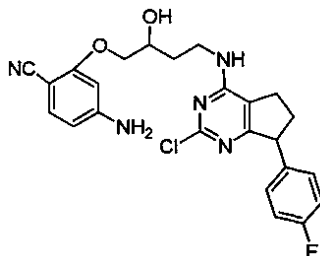


К смеси 2-(4-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-2-гидроксibутокси)-4-нитробензонитрила (2,96 г, 7,76 ммоль) в EtOH (28,1 мл) добавляли гидразин (12,18 мл, 388 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 1,5 ч при 50°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Полученный фильтрат концентрировали и переносили в CH₂Cl₂. Твердое вещество снова отфильтровывали, и фильтрат концентрировали и очищали путем препаративной ЖХВД с получением 4-амино-2-(4-амино-2-гидроксibутокси)бензонитрила (1,015 г, выход: 59,1%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 222,1.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7.24 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.35-6.26 (m, 2H), 4.17-4.09 (m, 1H), 4.05 (dd, $J=9.5$, 4.9 Гц, 1H), 3.97 (dd, $J=9.5$, 5.5 Гц, 1H), 3.20 (t, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.08 (td, $J=7.1$, 3.5 Гц, 1H), 2.01-1.86 (m, 1H).

Препарат Za.

4-Амино-2-(4-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)-2-гидроксипропаноил)бензонитрил

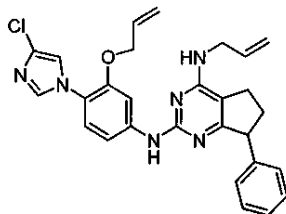


Смесь 4-амино-2-(4-амино-2-гидроксипропаноил)бензонитрила 2ТФУ-соли (препарат Z, 50 мг, 0,111 ммоль), 2,4-дихлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (препарат R, 31,5 мг, 0,111 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (97 мкл, 0,556 ммоль) в ацетонитриле (556 мкл) перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали путем препаративной ЖХВД с получением 4-амино-2-(4-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)-2-гидроксипропаноил)бензонитрила ТФУ-соли (14,73 мг, выход: 22,75%). ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 468,2$.

^1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 7.27-7.15 (m, 3H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.40-6.24 (m, 2H), 4.44-4.33 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 4.03-3.95 (m, 1H), 3.89-3.66 (m, 2H), 2.94-2.81 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.14 (td, $J=7.5$, 4.0 Гц, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.95 (dd, $J=14.0$, 6.4 Гц, 1H).

Синтон RaA.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

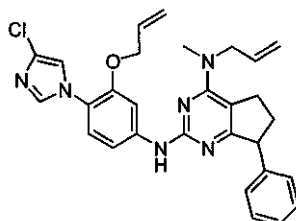


Препарат Ra (0,5 г, 1,754 ммоль) и препарат A (0,483 г, 1,754 ммоль) нагревали в течение 20 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 5% метанол в хлороформе, с получением N4-аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамина (0,480 г, 26,3%) в виде коричневатого твердого вещества. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 499,1$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 9.17 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.29-7.19 (2H, m), 7.17-7.13 (6H, m), 6.04-5.89 (2H, m), 5.25-5.10 (4H, m), 4.31 (2H, m), 4.15-4.12 (3H, m), 2.80-2.79 (1H, m), 2.78-2.49 (2H, m), 1.95-1.92 (1H, m).

Синтон RbA.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-N4-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин



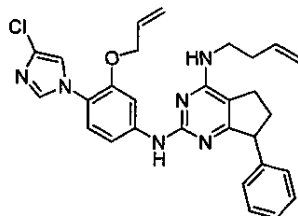
Препарат Rb (0,500 г, 1,610 ммоль) и препарат A (0,41 г, 1,610 ммоль) нагревали в течение 20 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 5% метанол в хлороформе, с

получением N4-аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-N4-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамина (0,420 г, 50,6%) в виде желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 513,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 9.17 (1H, s), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.29-7.19 (2H, m), 7.17-7.13 (6H, m), 6.04-5.89 (2H, m), 5.25-5.10 (4H, m), 4.31 (2H, m), 4.15-4.12 (3H, m), 3.12 (3H, s), 2.80-2.79 (1H, m), 2.78-2.49 (2H, m), 1.95-1.92 (1H, m).

Синтон RcA.

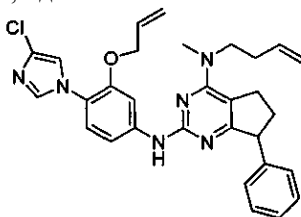
N2-(3-(Аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-N4-(бут-3-енил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин



Препарат Rc (0,700 г, 2,31 ммоль) и препарат А (0,581 г, 2,31 ммоль) нагревали в течение 20 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 5% метанол в хлороформе, с получением N2-(3-(аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-N4-(бут-3-енил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамина (0,590 г, 54,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 513,2$.

Синтон RdA.

N2-(3-(Аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-N4-(бут-3-енил)-N4-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

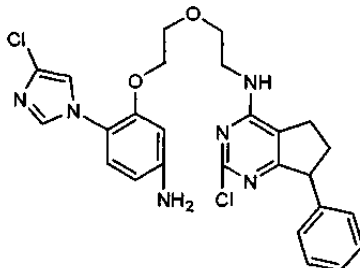


Препарат Rd (1,1 г, 3,5 ммоль) и препарат А (0,785 г, 3,15 ммоль) нагревали в течение 20 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 5% метанол в хлороформе, с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 54,34%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 527,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 10.10 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.40-7.37 (4H, m), 7.32-7.23 (4H, m), 6.02-6.00 (1H, m), 5.98-5.82 (1H, m), 5.31-5.27 (2H, m), 5.26-5.24 (2H, m), 4.55 (2H, m), 4.39 (1H, m), 3.80-3.72 (2H, m), 3.36 (3H, s), 3.36-3.33 (2H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.52-2.50 (2H, m), 1.99 (1H, m).

Синтон ReA.

N-(2-(2-(5-Амино-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенокси)этокси)этил)-2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин



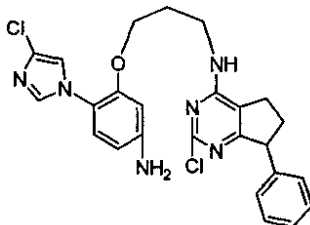
В круглодонную колбу, содержащую смесь препарата Re (0,5 г, 0,903 ммоль), абсолютного метанола (20 мл) и хлорида аммония (0,24 г, 4,5 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,252 г, 4,5 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc

и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,35 г, 74,15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 527,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.72 (1H, s), 8.70 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.38-7.28 (7H, m), 7.14-7.12 (1H, m), 6.37 (1H, s), 6.22-6.20 (1H, m), 5.41 (1H, s), 4.19-4.02 (3H, m), 3.73-3.71 (2H, m), 3.59-3.51 (4H, m), 2.80-2.55 (3H, m), 1.99-1.93 (1H, m).

Синтон RfA.

N-(3-(5-Амино-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенокси)пропил)-2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

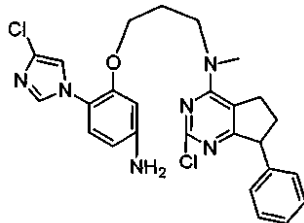


В круглодонную колбу, содержащую смесь препарата Rf (0,45 г, 0,858 ммоль), абсолютного метанола (20 мл) и хлорида аммония (0,229 г, 4,29 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,239 г, 4,29 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,23 г, 54,24%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 495,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.73 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.30-7.09 (6H, m), 7.01-6.99 (2H, d, $J=8.4$ Гц), 6.37-6.36 (1H, m), 6.21-6.18 (1H, m), 4.18-3.96 (3H, m), 3.47-3.31 (2H, m), 2.78-2.50 (3H, m), 1.99-1.92 (3H, m).

Синтон RgA.

N-(3-(5-Амино-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенокси)пропил)-2-хлор-N-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

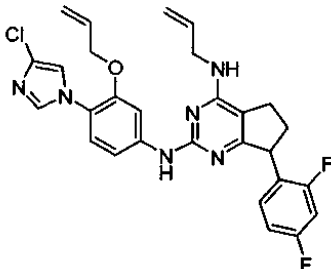


В круглодонную колбу, содержащую смесь препарата Rg (0,5 г, 0,929 ммоль), абсолютного метанола (10 мл), воды (10 мл) и хлорида аммония (0,496 г, 9,29 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,519 г, 9,29 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 5 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (0,20 г, 42,37%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 539,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.78 (1H, s), 7.37 (1H, s), 7.32-7.01 (8H, m), 6.36 (1H, s), 6.22-6.20 (1H, m), 4.11-4.03 (3H, m), 3.17 (3H, s), 3.12-3.0 (3H, m), 2.51-2.47 (2H, m), 1.99-1.92 (3H, m).

Синтон ТаА.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин



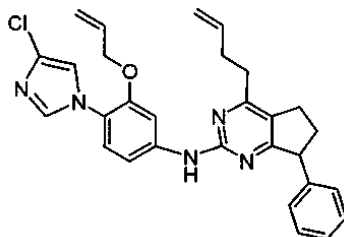
Препарат А (0,300 г, 1,245 ммоль) и препарат Та (400 г, 1,245 ммоль) нагревали в течение 45 мин

при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (15 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 30%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 535,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.86 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.26-7.03 (4H, m), 6.84-6.78 (3H, m), 6.01-5.98 (1H, m), 5.86-5.84 (1H, m), 5.32-5.20 (4H, m), 4.55-4.46 (2H, m), 4.32-4.29 (2H, m), 4.23-4.19 (1H, m), 2.71-2.61 (3H, m), 2.12-1.98 (2H, m).

Синтон RhA.

N-(3-(Аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-4-(бут-3-енил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-амин

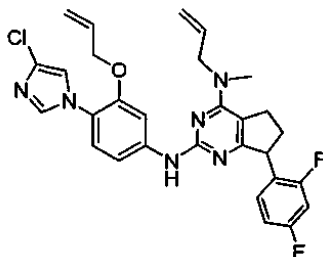


Препарат А (0,6 г, 2,4 ммоль) и препарат Rh (0,6 г, 2,11 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (50 мл) с силикагелем (2 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 47,6%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 498,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.96 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.34-7.18 (7H, m), 7.08-7.02 (2H, m), 6.77-6.75 (1H, d, J=8.8 Гц), 5.93-5.82 (2H, m), 5.26-5.02 (4H, m), 4.29-4.19 (3H, m), 2.89-2.55 (7H, m), 2.15-2.05 (1H, m).

Синтон TbA.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенил)-7-(2,4-дифторфенил)-N4-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

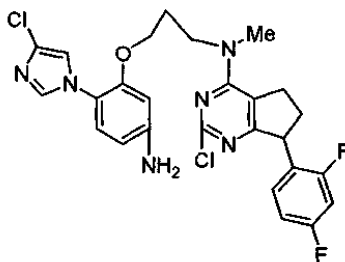


Препарат А (1,48, ммоль) и препарат Tb (2 г, 5,961 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (15 мл) с силикагелем (3 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 37%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 549,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.41 (1H, s), 7.57 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.27-7.06 (4H, m), 6.89-6.82 (2H, m), 5.94-5.85 (2H, m), 5.34-5.22 (4H, m), 4.43-4.29 (5H, m), 3.30 (3H, s), 3.24-3.15 (2H, m), 2.61 (1H, m), 2.09 (1H, m).

Синтон TfA.

N-(3-(5-Амино-2-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)фенокси)пропил)-2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-N-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

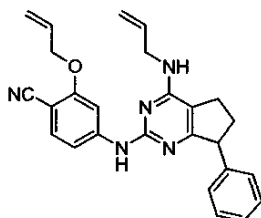


В круглодонную колбу, содержащую смесь препарата Tf (1,6 г, 2,78 ммоль), абсолютного метанола (20 мл), воды (20 мл), ТГФ (15 мл) и хлорида аммония (1,48 г, 27,8 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (1,553 г, 27,8 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход: 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 545,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.45 (1H, s), 6.99-6.89 (3H, m), 6.79-6.74 (2H, m), 6.30-6.27 (2H, m), 4.38-4.34 (1H, t, $J=8$ Гц), 4.08-3.99 (2H, m), 3.99 (2H, br s), 3.68-3.60 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.08-2.99 (2H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.06-2.03 (2H, m), 1.95-1.91 (1H, m).

Синтон RaD.

4-(4-(Аллиламино)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-иламино)-2-(аллилокси)бензонитрил

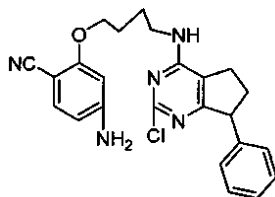


Препарат D (1,22 г, 0,70 ммоль) и препарат Ra (2,0 г, 0,70 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (15 мл) с силикагелем (6 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Iso (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 5% MeOH в $CHCl_3$) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, 67,5%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 424,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.48 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.43-7.13 (7H, m), 6.01-5.95 (2H, m), 5.42-5.37 (4H, m), 5.30-5.11 (4H, m), 4.39-4.15 (2H, m), 2.67-2.49 (3H, m), 1.98-1.85 (1H, m).

Синтон RkN.

4-Амино-2-(4-(2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)бутокси)бензонитрил

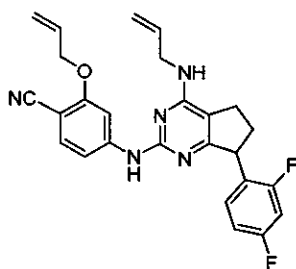


В круглодонную колбу, содержащую препарат Rk (1,0 г, 2,158 ммоль), смесь метанол/вода (3:1, 60 мл) и хлорид аммония (0,580 г, 10,79 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,600 г, 10,79 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 120 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход: 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 434,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.56-7.53 (1H, m), 7.32-7.14 (6H, m), 6.25 (1H, s), 6.24-6.18 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 6.13 (2H, s), 4.20-4.16 (1H, t, $J=8$ Гц), 4.04-4.01 (2H, m), 3.45-3.32 (2H, m), 2.85-2.67 (3H, m), 2.01-1.97 (1H, m), 1.82-1.71 (4H, m).

Синтон TaD.

4-(4-(Аллиламино)-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-2-иламино)-2-(аллилокси)бензонитрил

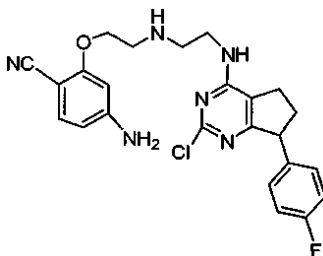


Препарат D (0,271 г, 1,557 ммоль) и препарат Та (0,500 г, 1,557 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (150 мл) с силикагелем (1,5 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 53,3%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 460,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7.84 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.07-7.06 (1H, m), 6.86-6.79 (2H, m), 5.97-5.86 (2H, m), 5.45-5.20 (4H, m), 4.42-4.21 (6H, m), 3.22-3.19 (2H, m), 2.65 (1H, m), 1.93 (1H, m).

Синтон SfN.

4-Амино-2-(2-(2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)этиламино)этокс)бензонитрил

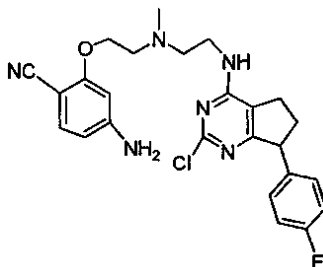


В круглодонную колбу, содержащую препарат Sf (0,35 г, 0,704 ммоль), смесь метанол/вода (3:1, 20 мл) и хлорид аммония (0,187 г, 3,52 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,205 мг, 3,52 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 120 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход: 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 467,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7.67 (1H, br s), 7.29-7.13 (6H, m), 6.26-6.23 (3H, m), 4.27-4.04 (3H, m), 3.81-3.80 (2H, m), 3.69-3.60 (2H, m), 3.32-3.27 (2H, m), 2.85-2.67 (3H, m), 2.01-1.97 (1H, m).

Синтон SgN.

4-Амино-2-(2-((2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)этил)(метил)амино)этокс)бензонитрил



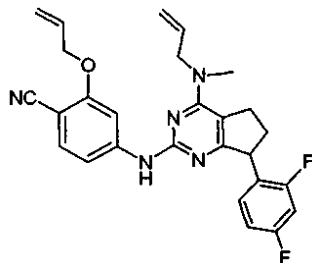
В круглодонную колбу, содержащую препарат Sg (0,5 г, 0,980 ммоль), смесь метанол/вода (1:1, 30 мл) и хлорид аммония (0,508 г, 9,80 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (530 мг, 9,80 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 150 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (350 мг, выход: 74,4%) в виде

темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 481,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.25-7.10 (5H, m), 6.25-6.15 (4H, m), 4.15-4.03 (5H, m), 3.70-3.60 (2H, m), 3.3-3.27 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.17-3.15 (1H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.09-2.06 (2H, m), 1.99-1.91 (1H, m).

Синтон TbD.

4-(4-(Аллил(метил)амино)-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-2-иламино)-2-(аллилокси)бензонитрил

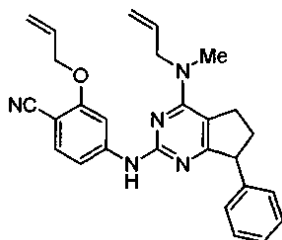


Препарат D (1,089 г, 6,25 ммоль) и препарат Tb (2,1 г, 6,25 ммоль) нагревали в течение 60 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (25 мл) с силикагелем (5 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH в $CHCl_3$) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 60%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 474,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.74 (1H, s), 7.36 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.07-7.06 (1H, m), 6.86-6.79 (2H, m), 5.97-5.86 (2H, m), 5.45-5.20 (4H, m), 4.42-4.21 (6H, m), 3.22 (3H, s), 3.22-3.19 (2H, m), 2.56 (1H, m), 1.93 (1H, m).

Синтон RbD.

4-(4-(Аллил(метил)амино)-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-2-иламино)-2-(аллилокси)бензонитрил

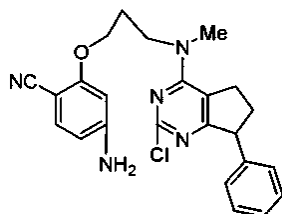


Препарат D (0,872 г, 5,0 ммоль) и препарат Rb (1,5 г, 5,0 ммоль) нагревали в течение 90 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (50 мл) с силикагелем (5 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 60% этилацетат в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 50,2%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 438,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.45-7.2 (8H, m), 6.02-5.86 (2H, m), 5.49-5.23 (4H, m), 4.55-4.54 (2H, m), 4.36-4.31 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.31-3.14 (3H, m), 2.66-2.63 (1H, m), 2.29-2.24 (1H, m).

Синтон RjI.

4-Амино-2-(3-((2-хлор-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)пропокси)бензонитрил



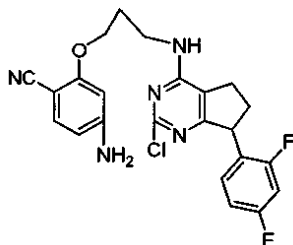
В круглодонную колбу, содержащую препарат Rj (0,8 г, 1,724 ммоль), смесь метанол/вода (1:1, 40 мл) и хлорид аммония (0,92 г, 17,24 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (963 мг, 17,24 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 45 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc

и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход: 73,5%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 434,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.29-7.1 (6H, m), 6.21-6.17 (4H, m), 4.12-4.02 (3H, m), 3.79-3.75 (2H, m), 3.3-3.27 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.17-3.15 (1H, m), 2.51-2.45 (1H, m), 2.09-2.06 (2H, m), 1.99-1.91 (1H, m).

Синтон ТсН.

4-Амино-2-(3-(2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)пропокси)бензонитрил

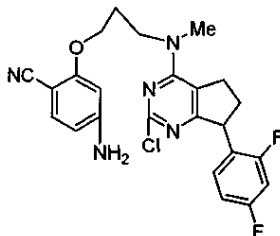


В круглодонную колбу, содержащую препарат Тс (1,3 г, 2,68 ммоль), смесь метанол/вода (1:1, 35 мл) и хлорид аммония (1,43 г, 26,8 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (1,49 г, 26,8 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход: 65,6%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 456,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.28-7.25 (1H, d, $J=10$ Гц), 6.94-6.74 (3H, m), 6.26-6.16 (2H, m), 5.29-5.24 (1H, m), 4.47-4.45 (1H, m), 4.16-4.11 (2H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 2.72-2.67 (4H, m), 2.24-2.19 (2H, m), 2.04-1.98 (1H, m).

Синтон TdI.

4-Амино-2-(3-((2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)(метил)амино)пропокси)бензонитрил

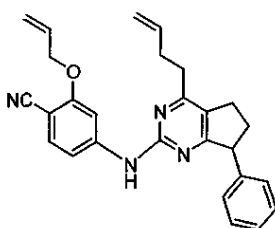


В круглодонную колбу, содержащую препарат Td (1,1 г, 2,20 ммоль), смесь метанол/вода (1:1, 60 мл) и хлорид аммония (1,17 г, 22,0 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (1,22 г, 22,0 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 3 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (860 мг, выход: 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 470,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 7.25 (1H, s), 7.25-6.74 (3H, m), 6.22-6.19 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 6.10 (1H, s), 4.33 (1H, t, $J=8$ Гц), 4.31-4.07 (2H, m), 3.89-3.85 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.25-3.16 (5H, m), 2.57-2.55 (1H, m), 2.19-2.04 (2H, m), 1.96-1.85 (1H, m).

Синтон RhD.

2-(Аллилокси)-4-(4-(бут-3-енил)-7-фенил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-2-иламино)бензонитрил



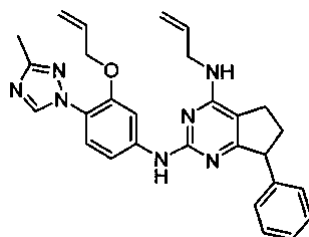
Препарат D (0,673 г, 3,86 ммоль) и препарат Rh (1,1 г, 3,86 ммоль) нагревали в течение 90 мин при

150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (15 мл) с силикагелем (5 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 4% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (0,5 г, 30,6%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 423,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.95 (1H, s), 7.36-7.17 (6H, m), 6.68-6.66 (1H, d, J=8.4 Гц), 5.94-5.90 (2H, m), 5.43-5.25 (2H, m), 5.12-5.02 (2H, m), 4.30-4.26 (3H, m), 2.98-2.55 (7H, m), 2.14-2.10 (1H, m).

Синтон RaB.

N2-(3-(Аллилокси)-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-7-фенил-N4-пропил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

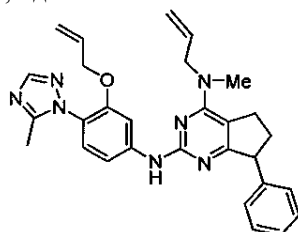


Препарат В (0,0807 г, 0,350 ммоль) и препарат Ra (0,1 г, 0,350 ммоль) нагревали в течение 30 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (5 мл) с силикагелем (1 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (4 г), 10% метанол в хлороформе) с получением указанного в заголовке соединения (0,07 г, 42%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 480,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.25 (1H, s), 8.76 (1H, s), 7.64-7.56 (2H, m), 7.53-7.17 (7H, m), 6.06-5.95 (2H, m), 5.33-5.17 (4H, m), 4.58 (2H, br s), 4.44 (1H, br s), 4.17 (2H, br s), 2.91-2.74 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.05-2.03 (1H, m).

Синтон RbC.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-N4-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

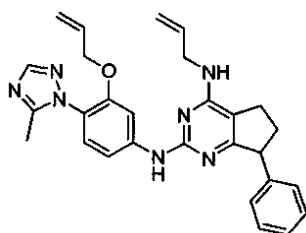


Препарат С (1,53 г, 6,521 ммоль) и препарат Rb (2 г, 6,688 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (20 мл) с силикагелем (4 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 5% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 50%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 494,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.8 (1H, br s), 7.91 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.35-7.31 (2H, m), 7.24-7.22 (5H, m), 5.96-5.84 (2H, m), 5.25-5.11 (4H, m), 4.63-4.22 (5H, m), 3.28 (3H, s), 3.25-3.10 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.51 (1H, m), 1.93-1.91 (1H, t, J=4.4 Гц).

Синтон RaC.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

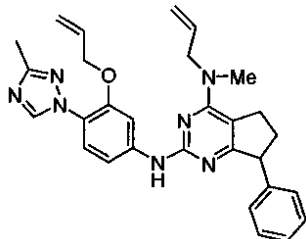


Препарат С (1,61 г, 7,01 ммоль) и препарат Ра (2 г, 7,01 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (20 мл) с силикагелем (2 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 41%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 480,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.01 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.60-7.50 (2H, m), 7.49-7.1 (7H, m), 6.02-5.90 (2H, m), 5.30-5.11 (4H, m), 4.52 (2H, br s), 4.40 (1H, br s), 4.12 (2H, br s), 2.90-2.69 (3H, m), 2.21 (3H, s), 1.99-1.94 (1H, m).

Синтон RbB.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-N4-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

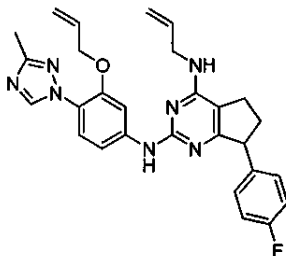


Препарат В (1,53 г, 6,521 ммоль) и препарат Rb (2 г, 6,688 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (15 мл) с силикагелем (4 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 5% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, 50%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 494,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.01 (1H, br s), 8.71 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.40-7.38 (1H, m), 7.36-7.19 (6H, m), 6.06-5.93 (2H, m), 5.33-5.23 (4H, m), 4.56-4.37 (5H, m), 3.35 (3H, s), 3.27-3.15 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.97 (1H, t, J=7.6 Гц).

Синтон SaB.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

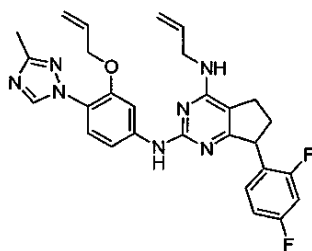


Препарат В (1,06 г, 4,618 ммоль) и препарат Sa (1,4 г, 4,618 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (20 мл) с силикагелем (2 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 61%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 498,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.15 (1H, s), 8.72 (1H, m), 7.64-7.54 (2H, m), 7.35-7.18 (5H, m), 6.04-5.96 (2H, m), 5.34-5.18 (4H, m), 4.58 (2H, br s), 4.47 (1H, br s), 4.17 (2H, br s), 2.88-2.67 (3H, m), 2.34 (3H, s), 1.99-1.94 (1H, m).

Синтон ТаВ.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

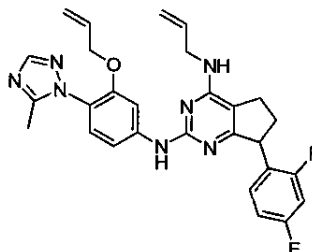


Препарат В (0,788 г, 3,426 ммоль) и препарат Та (1,2 г, 3,738 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (20 мл) с силикагелем (3 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 5% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 63%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 516,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.60 (1H, s), 7.65 (1H, d, J=8.8 Гц), 7.47 (1H, s), 7.32-7.27 (1H, m), 7.22-7.16 (1H, m), 6.92-6.82 (2H, m), 6.02-5.94 (2H, m), 5.37-5.28 (5H, m), 4.55 (3H, t, J=8 Гц), 4.25 (2H, t, J=5.2 Гц), 2.85-2.7 (3H, m), 2.48 (3H, s), 2.21-2.17 (1H, m).

Синтон ТаС.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

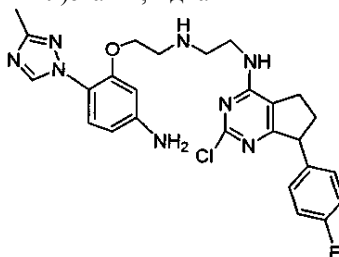


Препарат С (0,322 г, 1,401 ммоль) и препарат Та (0,450 г, 1,401 ммоль) нагревали в течение 45 мин при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (15 мл) с силикагелем (1,5 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 5% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 40%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 516,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.89 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.18-7.15 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.09-7.07 (2H, m), 6.86-6.78 (3H, m), 6.01-5.98 (1H, m), 5.77 (1H, m), 5.32-5.12 (4H, m), 4.56-4.47 (2H, m), 4.28-4.27 (4H, m), 2.71-2.69 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.04-1.92 (1H, m).

Синтон ScJ.

N1-(2-(5-Амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)этил)-N2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этан-1,2-диамин

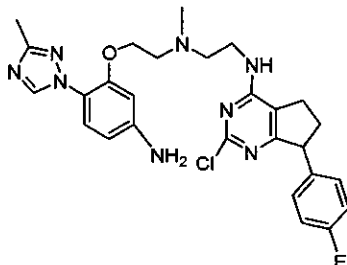


В круглодонную колбу, содержащую препарат Sc (0,2 г, 0,442 ммоль), смесь метанол/вода (2:1, 7,5 мл) и хлорид аммония (0,119 г, 2,21 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,129 мг, 2,21 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 120 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (4 г), 10% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход: 80%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 523,2.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.31 (1H, s), 7.25-6.94 (5H, m), 6.36-6.34 (3H, m), 4.32-4.25 (2H, m), 4.22-4.20 (2H, m), 4.93-4.90 (2H, m), 3.81-3.78 (2H, m), 3.20 (2H, br s), 3.10 (2H, br s), 2.85-2.67 (3H, m), 2.44 (3H, s), 2.01-1.97 (1H, m).

Синтон SdJ.

N1-(2-(5-Амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)этил)-N2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)-N1-метилэтан-1,2-диамин

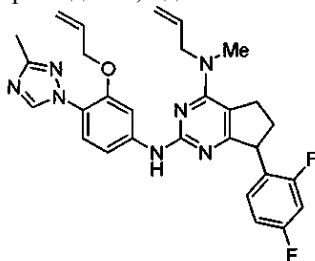


В круглодонную колбу, содержащую препарат Sd (0,7 г, 1,235 ммоль), смесь метанол/вода (2:1, 45 мл) и хлорид аммония (0,330 г, 6,17 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,345 мг, 6,17 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 120 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% MeOH в CHCl_3) с получением указанного в заголовке соединения (305 мг, выход: 46%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 537,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.35 (1H, s), 7.14-7.08 (6H, m), 6.41 (1H, s), 6.33-6.31 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 4.39-4.35 (2H, m), 4.16-4.13 (1H, t, $J=7.2$ Гц), 3.93-3.88 (4H, m), 3.34 (3H, s), 3.22-3.11 (6H, m), 3.55-3.46 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.01-1.98 (1H, m).

Синтон TbB.

N4-Аллил-N2-(3-(аллилокси)-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-7-(2,4-дифторфенил)-N4-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2,4-диамин

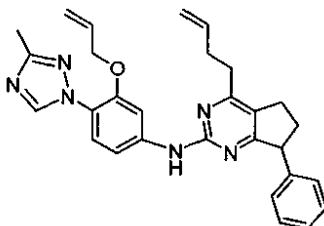


Препарат В (0,686 г, 2,98 ммоль) и препарат Tb (1 г, 2,98 ммоль) нагревали в течение 60 мин при 150°C , наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (15 мл) с силикагелем (2 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 5% MeOH в CHCl_3) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 44,4%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 530,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.51 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.53 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.10-7.08 (2H, m), 6.83-6.79 (2H, m), 5.93-5.86 (2H, m), 5.32-5.19 (4H, m), 4.42-4.21 (5H, m), 3.21 (3H, s), 3.09 (2H, m), 2.56-2.48 (1H, m), 2.46 (3H, s), 1.92 (1H, m).

Синтон RhB.

N-(3-(Аллилокси)-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)-4-(бут-3-енил)-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-амин



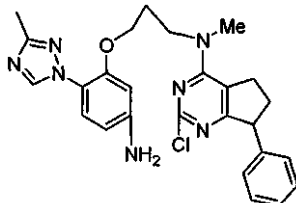
Препарат В (0,873 г, 3,79 ммоль) и препарат Rh (0,900 г, 3,16 ммоль) нагревали в течение 45 мин

при 150°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и переносили в дихлорметан (10 мл) с силикагелем (4,5 г). Полученную суспензию соединения, адсорбированного на силикагеле, подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 4% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (0,625 г, 41,3%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 479,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.75 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.38-7.16 (7H, m), 5.98-5.94 (2H, m), 5.30-5.23 (2H, m), 5.13-5.01 (2H, m), 4.35-4.31 (3H, m), 2.81-2.77 (1H, m), 2.56-2.51 (6H, m), 2.32 (3H, s), 2.05-1.95 (1H, m).

Синтон RiL.

N-(3-(5-Амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)пропил)-2-хлор-N-метил-7-фенил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

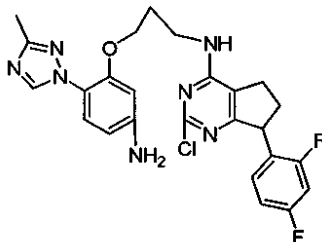


В круглодонную колбу, содержащую препарат Ri (1,2 г, 2,308 ммоль), смесь метанол/вода (3:1, 45 мл) и хлорид аммония (0,617 г, 11,54 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,644 мг, 11,54 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 120 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход: 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 490,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.35 (1H, s), 7.36-7.11 (6H, m), 6.35-6.33 (2H, m), 4.17-4.04 (2H, m), 3.84 (2H, br s), 3.70-3.66 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.15-3.00 (2H, m), 3.55-3.48 (2H, m), 3.45 (3H, s), 2.12-2.04 (3H, m).

Синтон TeK.

N-(3-(5-Амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)пропил)-2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

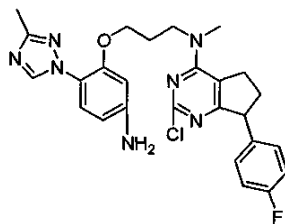


В круглодонную колбу, содержащую препарат Te (0,6 г, 1,107 ммоль), смесь метанол/вода (3:1, 16 мл) и хлорид аммония (0,296 г, 5,54 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,309 мг, 5,54 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 120 мин. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% метанол в хлороформе) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход: 88%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 512,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.35 (1H, s), 7.29-7.27 (1H, m), 6.94-6.76 (3H, m), 6.35-6.33 (2H, m), 5.34 (1H, br s), 4.44-4.13 (1H, t, J=8.8 Гц), 4.13-4.06 (2H, m), 3.86 (2H, s), 3.62-3.59 (2H, m), 3.59-3.52 (3H, m), 3.45 (3H, s), 2.13-2.10 (2H, m), 1.99-1.94 (1H, m).

Синтон SeL.

N-(3-(5-Амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)пропил)-2-хлор-7-(4-фторфенил)-N-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

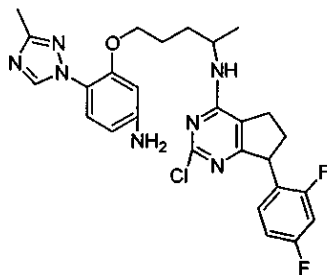


В круглодонную колбу, содержащую препарат Se (1,10 г, 2,045 ммоль), смесь метанол/вода/ТГФ (1:1:3, 100 мл) и хлорид аммония (1,094 г, 20,45 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (1,142 г, 20,45 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали до 65°C при интенсивном перемешивании в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Растворитель удаляли под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (850 мг, выход: 82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 508,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.30 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.09-7.07 (2H, m), 6.98-6.94 (2H, m), 6.35-6.28 (1H, m), 4.14-4.09 (3H, m), 4.10 (2H, m), 3.83 (2H, m), 3.16 (1H, s), 3.01 (2H, m), 2.49-2.4 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.09-2.90 (4H, m).

Синтон TgP.

N-(5-(5-Амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)феноксипентан-2-ил)-2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин

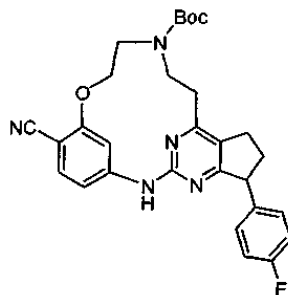


В круглодонную колбу, содержащую смесь 2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-N-(5-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофеноксипентан-2-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (0,65 г, 1,14 ммоль), метанола (15 мл), ТГФ (30 мл), воды (15 мл) и хлорида аммония (0,61 г, 11,4 ммоль), добавляли железный порошок - 325 меш (0,63 г, 11,4 ммоль). К колбе присоединяли обратный холодильник, охлаждаемый водой, и данную гетерогенную смесь нагревали при 70°C при интенсивном перемешивании в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и промывали метанолом. Полученный фильтрат концентрировали под вакуумом. К остатку добавляли EtOAc (250 мл) и промывали соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением N-(5-(5-амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)феноксипентан-2-ил)-2-хлор-7-(2,4-дифторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (500 мг, 81%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 540,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.32 (1H, s), 7.32-7.30 (1H, m), 6.96-6.94 (1H, m), 6.81-6.75 (2H, m), 6.34-6.29 (2H, m), 4.83 (1H, br m), 4.44-4.43 (2H, m), 4.09-4.00 (2H, m), 3.77 (2H, br s), 3.13-3.12 (1H, m), 2.64-2.56 (2H, m), 2.47 (3H, s), 1.94-1.80 (3H, m), 1.63-1.61 (2H, m), 1.27-1.22 (3H, m).

Синтон ShQ.

трет-Бутил 7-циано-18-(4-фторфенил)-10,11,14,16,17,18-гексагидро-3H-15,2-(азено)-4,8-(метено)циклопента[h][1,4,10,12]оксатриазациклопентадецин-12(13H)-карбоксилат



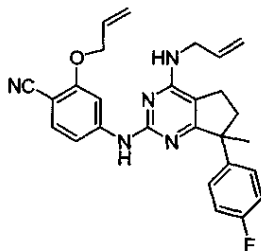
Смесь трет-бутил (2-(5-амино-2-цианофеноксипентан-2-ил)-2-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)этил)карбамата (0,01 г, 0,18 ммоль), ксантфоса (1,57 мг, 0,0027 ммоль) и карбоната цезия (0,012 г, 0,036 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) дегазировали азотом в течение 1 ч и затем добавляли Pd(OAc)₂ (0,407 мг, 0,00181 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 60 мин

при 110°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (3 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и полученное неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя 10% метанол в хлороформе, с выходом указанного в заголовке соединения (0,002 г, 21,41%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 516,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.01 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.14-7.11 (3H, m), 7.04-6.99 (2H, m), 6.38 (1H, d, $J=8.0$ Гц), 4.55-4.49 (2H, m), 4.24 (1H, t, $J=8.8$ Гц), 3.80-3.75 (4H, m), 3.05-2.95 (4H, m), 2.72-2.63 (1H, m), 2.17-2.12 (1H, m), 1.55 (9H, s).

Синтон UaD.

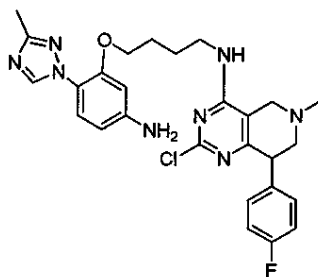
4-(4-(Аллиламино)-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-иламино)-2-(аллилокси)бензонитрил



К раствору 2-(аллилокси)-4-аминобензонитрила (препарат D, 168 мг, 0,963 ммоль) и N-аллил-2-хлор-7-(4-фторфенил)-7-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-амин (препарат Ua, 204 мг, 0,642 ммоль) в N-метил-2-пирролидиноне (5135 мкл) добавляли H_2SO_4 (54,7 мкл, 1,027 ммоль). Данную смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Затем неочищенную реакционную смесь очищали путем препаративной ЖХВД (колонка: HPLC XTerra C18, 50×250 мм; 15-100% A:B в течение 40 мин, 100% B в течение 3 мин (A = вода:MeOH:ТФУ (90:10:0,1); B = MeOH:вода:ТФУ (90:10:0,1))). Подходящие фракции концентрировали под вакуумом с получением 4-(4-(аллиламино)-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-2-иламино)-2-(аллилокси)бензонитрила (74 мг, выход: 25%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 456,1$.

Синтон VaB.

N-(4-(5-Амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)бутил)-2-хлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

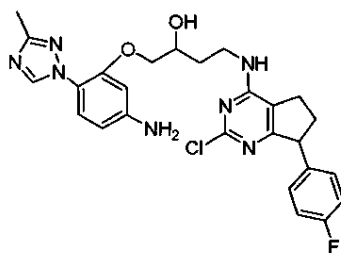


Смесь 2-хлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-N-(4-(2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутил)-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин ТФУ-соли (420 мг, 0,617 ммоль), железа (207 мг, 3,70 ммоль) и хлорида аммония (330 мг, 6,17 ммоль) в смеси MeOH (4,1 мл)/вода (2,1 мл) нагревали в течение 1 ч при 80°C. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали путем препаративной ЖХВД с получением N-(4-(5-амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)бутил)-2-хлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин (215 мг, выход: 65%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 537,2$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8.93 (br. s., 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=8.8, 5.0$ Гц, 1H), 7.24-7.18 (m, 2H), 7.15-7.08 (m, 2H), 6.95 (br. s., 1H), 6.86-6.78 (m, 1H), 4.46 (dd, $J=10.4, 6.4$ Гц, 1H), 4.28 (d, $J=18.3$ Гц, 2H), 4.21 (t, $J=6.1$ Гц, 2H), 3.89 (dd, $J=12.5, 6.3$ Гц, 1H), 3.61-3.52 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.96-1.87 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 2H).

Синтон YaB.

1-(5-Амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)-4-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)бутан-2-ол

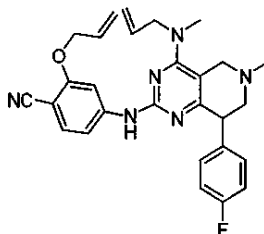


Смесь 4-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-4-иламино)-1-(2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-5-нитрофенокси)бутан-2-ола (70 мг, 0,126 ммоль), железа (42,3 мг, 0,758 ммоль) и хлорида аммония (67,6 мг, 1,264 ммоль) в смеси MeOH (842 мкл) и воды (421 мкл) нагревали в течение 1 ч при 80°C. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ЖХВД с получением 1-(5-амино-2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)-4-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[д]пиримидин-4-иламино)бутан-2-ола (53 мг, выход: 80%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 524,3.

¹H ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 9.30 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.23-7.15 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (dd, J=8.9, 1.8 Гц, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.50 (d, J=1.5 Гц, 3H), 2.09-2.03 (m, 1H), 2.01-1.94 (m, 1H), 1.87 (d, J=5.5 Гц, 1H).

Синтон VcD.

4-(4-(Аллил(метил)амино)-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-иламино)-2-(аллилокси)бензонитрил



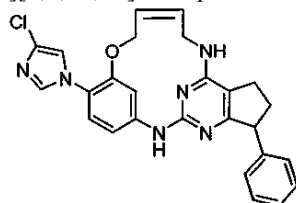
Смесь N-аллил-2-хлор-8-(4-фторфенил)-N,6-диметил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амина (препарат Vc, 655 мг, 1,889 ммоль), 2-(аллилокси)-4-аминобензонитрила (препарат D, 329 мг, 1,889 ммоль) и H₂SO₄ (232 мкл, 4,34 ммоль) в NMP (3,8 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ЖХВД с получением 4-((4-(аллил(метил)амино)-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-2-ил)амино)-2-(аллилокси)бензонитрила ТФУ-соли (158 мг, выход: 13,98%). ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 485,6.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ: 7.68 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.05 (dd, J=8.5, 1.8 Гц, 1H), 6.12-5.92 (m, 2H), 5.53-5.25 (m, 4H), 4.71-4.60 (m, 1H), 4.57-4.39 (m, 2H), 4.39-4.30 (m, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 4.12-3.85 (m, 2H), 3.59-3.42 (m, 1H), 3.17-2.96 (m, 7H).

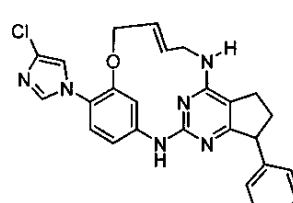
Примеры 1 и 2.

(11Z)-7-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин и

(11E)-7-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 1



Пример 2

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RaA (2,0 г, 4,016 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,63 г, 1,0 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 16 ч при 85°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (120 г), 10% MeOH в CHCl₃) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной SFC (сверхкритической флюидной хроматографии) [колонка: Chiralcel-OJ-H, 30×250 мм, 5 мкм; 120 мл/мин; 50% MeOH (0,5% DEA) в CO₂; 100 бар (10⁷ Па), 35°C].

Пример 1.

Данные анализа цис-(+)-энантиомера (1A): (210 мг, 11,2%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 2,71 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 471,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.74 (1H, s), 9.35 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.79-7.47 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.30-7.26 (2H, m), 7.21-7.10 (4H, m), 6.63-6.11 (1H, m), 5.62-5.58 (2H, m), 5.1 (1H, m), 4.62-4.58 (1H, d, $J=14.8$ Гц), 4.12-4.10 (1H, m), 3.57 (1H, m), 2.79-2.77 (1H, m), 2.66-2.62 (1H, m), 1.93-1.92 (1H, m).

Данные анализа цис-(-)-энантиомера (1B): (231 мг, 12,3%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 3,95 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 471,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 1A.

Пример 2.

Данные анализа транс-(+)-энантиомера (2A): (222 мг, 11,7%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 9,30 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 471,1$.

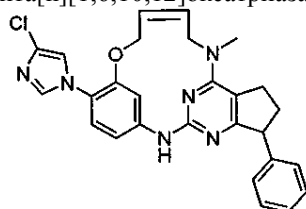
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.25 (1H, s), 8.31 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.32-7.10 (8H, m), 6.59-6.57 (1H, m), 6.01-5.67 (1H, d, $J=15.6$ Гц), 5.68-5.64 (1H, d, $J=16$ Гц), 4.80 (2H, m), 4.12-4.08 (1H, t, $J=16$ Гц), 3.89 (2H, m), 2.81-2.76 (1H, m), 2.68-2.51 (2H, m), 1.97-1.94 (1H, m).

Данные анализа транс-(-)-энантиомера (2B): (222 мг, 11,7%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 12,37 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 471,1$.

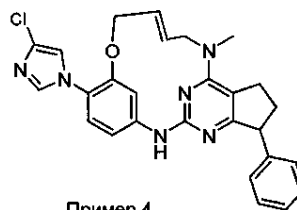
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 2A.

Примеры 3 и 4.

(11Z)-7-(4-Хлор-1H-имидазол-1-ил)-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецин и
(11E)-7-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецин



Пример 3



Пример 4

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RbA (1 г, 1,92 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,1 г, 0,15 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (24 г), 10% MeOH в $CHCl_3$) с целью удаления металлсодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной SFC [колонка: Chiralcel OD-H, 30×250 мм, 5 мкм; 70 мл/мин; 35% MeOH (0,1% DEA) в CO_2 ; 150 бар ($1,5 \cdot 10^7$ Па), 35°C].

Пример 3.

Данные анализа цисэнантиомера I (3A): (38,8 мг, 3,9%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 26,45 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 485,6$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.44 (1H, s), 9.34 (1H, s), 7.79 (1H, m), 7.46 (1H, s), 7.46-7.11 (6H, m), 6.67 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 5.80 (1H, d, $J=10$ Гц), 5.62 (1H, m), 5.16-5.01 (2H, m), 4.60 (1H, m), 4.10-4.05 (1H, m), 3.52-3.48 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.32-3.15 (2H, m), 2.51-2.01 (1H, m), 1.92-1.90 (1H, m).

Данные анализа цисэнантиомера II (3B): (35,5 мг, 3,6%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 32,85 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 485,6$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 3A.

Пример 4.

Данные анализа транс-энантиомера I (4A): (20,1 мг, 2,1%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 19,80 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 485,6$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.24 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.94 (1H, m), 7.77 (1H, s), 7.76-7.45 (2H, m), 7.32-7.28 (3H, m), 7.19-7.09 (1H, m), 6.58-6.56 (1H, m), 6.05 (1H, t, $J=16.4$ Гц), 5.50 (1H, m), 4.81 (2H, d, $J=5.2$ Гц), 4.09-4.00 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.21-3.12 (2H, m), 2.50-2.44 (2H, s).

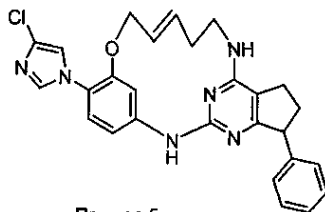
Данные анализа транс-энантиомера II (4B): (19,3 мг, 2,1%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 23,46 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 485,6$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 4A.

Пример 5.

(11E)-7-(4-Хлор-1H-имидазол-1-ил)-19-фенил-3,10,13,14,15,17,18,19-октагидро-2,16-(азено)-8,4-

(метено)циклопента[j][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецин



Пример 5

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RcA (1 г, 1,95 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,1 г, 0,15 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (24 г), 10% MeOH в CHCl₃) с целью удаления металлсодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной ЖХВД [CHIRALPAK IC (250×4,6 мм); подвижная фаза: А: н-гексан (60%), В: EtOH (40%)].

Пример 5А.

транс-(+)-изомер (0,250 г, 27,7%). Время удерживания: 7,09 мин. ЖХ-МС: (М+Н)⁺ = 485,4.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.87 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.34-7.20 (5H, m), 7.18-7.02 (2H, m), 6.93 (1H, s), 6.36 (1H, q, J=2.4 Гц), 6.10 (1H, t, J=8.00 Гц), 5.63 (1H, t, J=7.60 Гц), 4.69-4.59 (2H, m), 4.18 (1H, t, J=6.8 Гц), 3.72 (2H, m), 2.77-2.62 (2H, m), 2.34-2.11 (2H, m), 2.10-2.04 (1H, m).

Пример 5В.

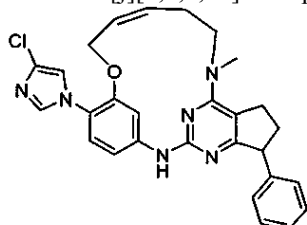
транс-(-)-изомер (0,250 г, 27,7%). Время удерживания: 8,71 мин. ЖХ-МС: (М+Н)⁺ = 485,4.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 5А.

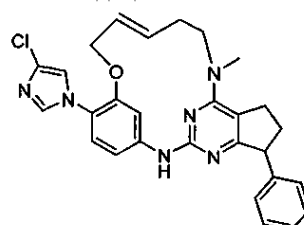
Примеры 6 и 7.

(11Z)-7-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-14-метил-19-фенил-3,10,13,14,15,17,18,19-октагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[j][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецин и

(11E)-7-(4-хлор-1Н-имидазол-1-ил)-14-метил-19-фенил-3,10,13,14,15,17,18,19-октагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[j][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецин



Пример 6



Пример 7

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RdA (0,975 г, 1,85 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,1 г, 0,15 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии с использованием 60% этилацетата в дихлорметане с целью удаления металлсодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем выполняли двухстадийное разделение изомерных компонентов. Сначала смесь цис/транс-изомеров очищали путем обратnofазовой ЖХВД [SymmetryShield RP18 (250×4,6 мм); подвижная фаза А: 20 mM ацетат аммония в воде, подвижная фаза В: ацетонитрил] с получением цис- (100 мг) и транс- (250 мг) изомеров. Последующее хиральное разделение цис-энантиомеров и транс-энантиомеров выполняли с использованием хиральной препаративной ЖХВД [WHELK (250×4,6 мм); подвижная фаза: А: н-гептаны (70%), В: MeOH + EtOH (1:1, 30%)].

Пример 6А.

цис-(+)-изомер (23 мг, 2,4%). Время удерживания: 18,12 мин. ЖХ-МС: (М+Н)⁺ = 499,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.08 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.32-7.13 (6H, m), 6.67-6.64 (1H, m), 5.63-5.61 (2H, m), 4.79-4.76 (2H, m), 4.077-4.03 (1H, t), 3.54 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.33-3.29 (1H, m), 3.15-3.13 (1H, m), 2.52-2.48 (3H, m), 1.90-1.89 (1H, m).

Пример 6В.

цис-(-)-изомер (21 мг, 2,27%). Время удерживания: 22,25 мин. ЖХ-МС: (М+Н)⁺ = 499,0.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) идентичен спектру антипода 6А.

Пример 7А.

транс-(+)-изомер (45 мг, 4,8%). Время удерживания: 16,65 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 499,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.08 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.44-7.13 (6H, m), 6.56-6.55 (1H, m), 6.03-5.97 (1H, m), 5.60-5.55 (1H, m), 4.64 (2H, s), 4.08 (1H, s), 3.40-3.32 (4H, m), 3.24 (3H, s), 2.52-2.48 (3H, m), 1.94-1.91 (1H, m).

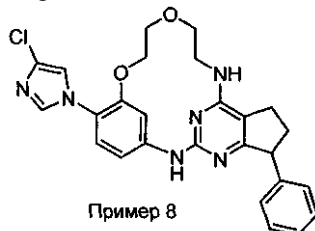
Пример 7В.

транс-(-)-изомер (48 мг, 5,1%). Время удерживания: 20,54 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 499,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 7А.

Пример 8.

7-(4-Хлор-1Н-импдазол-1-ил)-19-фенил-10,11,13,14,15,17,18,19-октагидро-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]диоксатриазациклооктадецин



Пример 8

Смесь синтона ReA (0,35 г, 0,66 ммоль), ксантофоса (0,57 г, 0,1 ммоль) и карбоната цезия (0,325 г, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали азотом в течение 1 ч. Затем добавляли $Pd(dba)_3$ (0,06 г, 0,066 ммоль) и данную реакционную смесь перемешивали в течение 14 ч при 110°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 50-70% этилацетат в хлороформе, с получением рацемата указанного в заголовке соединения. Смесь энантиомеров разделяли путем хиральной хроматографии [Chiralpak IC (250×4,6 мм); подвижная фаза: А: 02% DEA в н-гексане (50), В: этанол (50)] с получением двух энантиомеров.

Пример 8.

Данные анализа (+)-энантиомера (8А): (0,04 г, 13,79%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 12,67 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 489,2$.

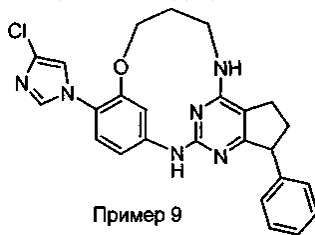
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 8.64 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.31 (1H, s), 7.27-7.12 (7H, m), 6.66-6.64 (1H, m), 4.27-4.26 (2H, m), 4.12-4.08 (1H, T_j=8), 3.77-3.70 (2H, m), 3.68-3.54 (4H, m), 2.77-2.50 (3H, m), 1.94-1.91 (1H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (8В): (0,03 г, 10,34%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 8,84 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 489,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 8А.

Пример 9.

7-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10Н-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин



Пример 9

Смесь синтона RfA (0,23 г, 0,46 ммоль), ксантофоса (0,040 г, 0,06 ммоль) и карбоната цезия (0,226 г, 0,696 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали азотом в течение 1 ч и затем добавляли $Pd(dba)_3$ (0,042 г, 0,046 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 14 ч при 110°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (200 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 50-60% этилацетат в хлороформе, с получением рацемата указанного в заголовке соединения. Смесь энантиомеров разделяли путем хиральной хроматографии [Chiralpak IC (250×4,6 мм); подвижная фаза: А: 02% DEA в н-гексане (50%), В: этанол (50%)] с получением следующих энантиомеров.

Данные анализа (+)-энантиомера (9А): (6 мг 2,83%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 5,87 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 459,0$.

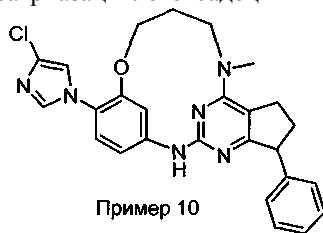
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.01 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.32-7.02 (7H, m), 6.53 (1H, d, J=8 Гц), 4.92 (1H, m), 4.38-4.35 (2H, m), 4.18-4.16 (1H, m), 3.62-3.54 (2H, m), 2.75-2.59 (3H, m), 2.39-2.34 (3H, m), 2.09-2.03 (1H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (9В): (4 мг, 1,88%) желтоватого твердого вещества. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 459,0$. Хиральная ЖХВД. Время удерживания: 7,4 мин.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 9А.

Пример 10.

7-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-13-метил-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10Н-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин



Смесь синтона RgA (0,17 г, 0,35 ммоль), ксантофоса (0,040 г, 0,05 ммоль) и карбоната цезия (0,163 г, 0,502 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) дегазировали азотом в течение 1 ч и затем добавляли $Pd(dba)_3$ (0,042 г, 0,046 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 14 ч при 110°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (150 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 50-60% этилацетат в петролейном эфире, с получением рацемата (25 мг). Смесь энантиомеров разделяли путем хиральной хроматографии [Chiralpak IA (250×4,6 мм); подвижная фаза: А: 02% DEA в н-гексане (70%), В: этанол (30%)] с получением следующих энантиомеров.

Пример 10.

Данные анализа (+)-энантиомера (10А): (0,004 г, 2,53%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 10,65 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 473,2$.

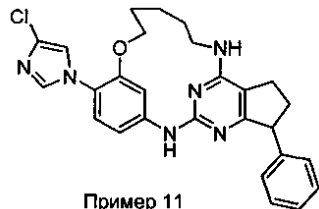
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.7 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.34-6.99 (8H, m), 6.75 (1H, s), 4.27-4.22 (3H, m), 3.31 (3H, s), 3.22-3.08 (2H, m), 2.61-2.58 (3H, m), 2.3-2.05 (3H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (10В): (0,004 г, 2,53%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 14,42 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 473,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 10А.

Пример 11.

7-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-19-фенил-3,10,11,12,13,14,15,17,18,19-декагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*j*][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецин



Соединение примера 5А (0,110 г, 0,227 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 10 мл) гидрогенизировали (используя баллон с H_2) при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,011 г, 0,048 ммоль) в течение 40 мин. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем препаративной хиральной ЖХВД [Chiralpak IA (250×4,6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан:этанол (50:50)] с получением соединения примера 11А вместе с дедиклизованным фенольным соединением. Соединение примера 5В также гидрогенизировали аналогичным образом, используя такие же количества реагентов, с получением соединения примера 11В и соответствующего дедиклизованного фенольного соединения.

Пример 11.

Данные анализа (+)-энантиомера (11А): (36 мг, 32%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 5,24 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 487,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.22 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.41 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.31-7.27 (2H, m), 7.25-7.14 (5H, m), 6.69-6.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Гц), 4.19-4.15 (2H, m), 4.10 (1H, t, $J=8.4$ Гц), 3.40-3.06 (2H, m), 2.82-2.75 (1H, m), 2.68-2.54 (2H, m), 1.95-1.86 (3H, m), 1.72 (2H, m), 1.27-1.24 (2H, m).

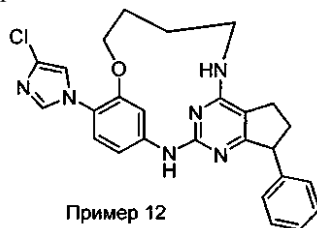
Данные анализа (-)-энантиомера (11В): (29 мг, 26%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 7,17 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 487,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) идентичен спектру антипода 11А.

Пример 12.

7-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-

(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 12

Смесь соединений примеров 1 и 2 (0,250 г, 0,53 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 10 мл) гидрогенизировали при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,011 г, 0,048 ммоль) в течение 40 мин. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем препаративной хиральной ЖХВД [Chiralpak IA (250×4,6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан:этанол (80:20)] с получением соединения примера 12 вместе с дециклизованными фенольными соединениями.

Пример 12.

Данные анализа (+)-энантиомера (12A): (30 мг, 12%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 10,61. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 473,2.

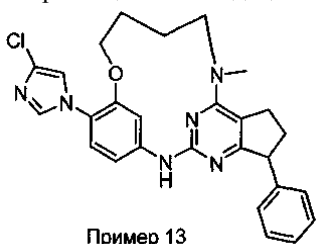
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.26 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.33-7.15 (5H, m), 7.06-7.02 (3H, m), 6.38-6.36 (1H, dd, J=5.6, 8.4 Гц), 4.86 (1H, m), 4.38-4.36 (2H, t, J=6 Гц), 4.20-4.17 (1H, m), 3.58-3.55 (2H, m), 2.75-2.61 (3H, m), 2.10-2.00 (3H, m), 1.94-1.96 (2H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (12B): (30 мг, 12%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 13,3 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 473,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру (+)-антипода.

Пример 13.

7-(4-Хлор-1H-имидазол-1-ил)-14-метил-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 13

Суспензию соединения примера 3 (цис-рацемат, 0,320 г, 0,659 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 20 мл) гидрогенизировали (используя баллон с H₂) при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,032 г, 0,155 ммоль) в течение 40 мин. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем препаративной хиральной ЖХВД [Chiralpak IA (250×4,6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан:этанол (50:50)] с получением соединения примера 13 вместе с дециклизованными фенольными соединениями.

Пример 13.

Данные анализа (+)-энантиомера (13A): (0,024 г, 2,4%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 7,41 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 487,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.30 (1H, s), 9.25 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.46 (1H, s), 7.32-7.28 (2H, m), 7.22-7.12 (4H, m), 6.71-6.68 (1H, d, J=8.4 Гц), 4.35 (2H, brs), 4.10-4.06 (1H, t, J=8.4 Гц), 3.31 (3H, s), 3.29-3.13 (2H, m), 2.52-2.50 (3H, m), 1.97-1.85 (5H, m).

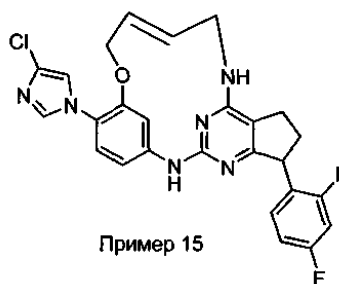
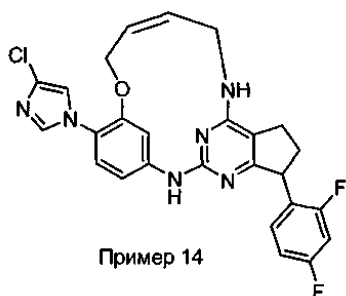
Данные анализа (-)-энантиомера (13B): (0,044 г, 4,41%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 9,94 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 487,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): идентичен спектру антипода 13A.

Примеры 14 и 15.

(11Z)-7-(4-Хлор-1H-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин и

(11E)-7-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



1,2-Дихлорэтан (2 л) дегазировали в течение 1 ч азотом в круглодонной колбе объемом 5 л. Добавляли синтон ТаА (0,600 г, 1,122 ммоль) и затем катализатор Ховейды-Габбса II поколения (0,100 г, 0,162 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 16 ч при 85°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении. После удаления металлосодержащих примесей с использованием колоночной хроматографии на силикагеле компоненты разделяли путем хиральной SFC [Chiralcel OJ-H (250×4,6 мм), 5 мкм; 0,2% DEA в гексане (60%)/Этанол (40%)] с получением соединений примера 14 и примера 15.

Пример 14.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (14A): (30,01 мг, 5,28%) темно-пепельного твердого вещества. Время удерживания: 11,01 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 507,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.73 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.08-7.00 (4H, m), 6.98-6.80 (2H, m), 6.33-6.30 (1H, m), 5.73-5.65 (2H, m), 5.14-5.05 (2H, m), 4.66-4.62 (2H, m), 4.44-4.40 (1H, t, $J=8$ Гц), 2.75-2.70 (3H, m), 2.00-1.97 (1H, m).

Данные анализа цис(-)-энантиомера (14B): (32,7 мг, 5,75%) темно-пепельного твердого вещества. Время удерживания: 4,00 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 507,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) идентичен спектру антипода 14A.

Пример 15.

Данные анализа транс(+)-энантиомера (15A): (14,48 мг, 2,25%) темно-пепельного твердого вещества. Время удерживания: 3,91 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 507,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.36 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.06-7.00 (4H, m), 6.84-6.81 (2H, m), 6.40-6.37 (1H, d, $J=2$ Гц), 6.00-5.95 (1H, d, $J=6$ Гц), 5.75-5.71 (2H, d, $J=6.4$ Гц), 4.84-4.82 (2H, m), 4.44-4.40 (1H, t, $J=7.2$ Гц), 4.06-4.00 (2H, m), 2.74-2.64 (3H, m), 2.02-1.96 (1H, m).

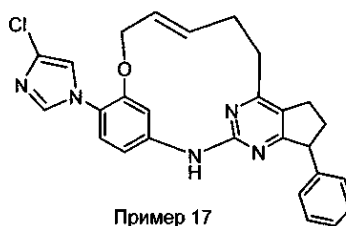
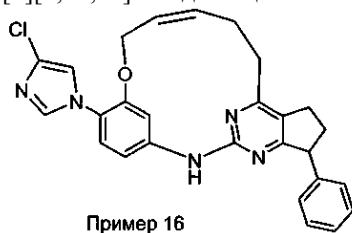
Данные анализа транс(-)-энантиомера (15B): (17,07 мг, 3,30%) темно-пепельного твердого вещества. Время удерживания: 9,16 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 507,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 15 A.

Примеры 16 и 17.

(11Z)-7-(4-Хлор-1H-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,10,12]оксадиазазациклогептадецин и

(11E)-7-(4-хлор-1H-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,10,12]оксадиазазациклогептадецин



Раствор синтона RhA (0,4 г, 0,8032 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 л) дегазировали в течение 2 ч азотом. Добавляли катализатор Ховейды-Габбса II поколения (0,04 г, 0,063 ммоль) и данную смесь нагревали при температуре дефлегмации в течение 18 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем колоночной хроматографии, используя 60% этилацетат в хлороформе, с получением 0,3 г соединений примера 16 и примера 17. Полученную смесь четырех соединений разделяли на отдельные компоненты с использованием хиральной обратнофазовой сверхкритической флюидной хроматографии (колонок: Chiralcel OD-H, 30×250 мм, 5 мкм; 70 мл/мин; 35% MeOH (0,1% DEA) в CO_2 ; 150 бар ($1,5 \cdot 10^7$ Па), 35°C).

Пример 16.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (16A): (18,6 мг) желтоватого воска. Время удерживания: 21,5 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 470,1$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.62 (1H, d, $J=1.8$ Гц), 7.57 (1H, s), 7.32 (2H, t, $J=7.3$ Гц), 7.22-7.27 (1H, m), 7.11-7.19 (3H, m), 7.07 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J=8.2$ Гц), 6.32 (1H, d, $J=7.9$ Гц), 5.62-5.73 (1H, m),

5.48-5.57 (1H, m), 5.10 (1H, t, $J=11.9$ Гц), 4.67 (1H, t, $J=13.4$ Гц), 4.24 (1H, d, $J=1.2$ Гц), 3.23-3.26 (1H, m), 3.08-3.22 (1H, m), 2.89-3.01 (2H, m), 2.78-2.87 (1H, m), 2.60-2.71 (1H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.06-2.17 (1H, m).

Данные анализа цис(-)-энантиомера (16B): (23,2 мг) желтоватого воска. Время удерживания: 43,1 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 470,2$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 16A.

Пример 17.

Данные анализа транс-(+)-энантиомера (17A): (12,6 мг) желтоватого воска. Время удерживания: 17,7 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 470,1$.

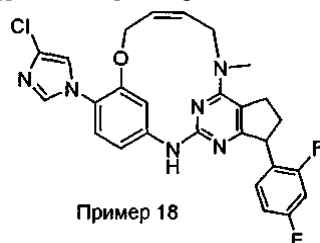
1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.71 (1H, d, $J=2.1$ Гц), 7.55 (1H, d, $J=1.2$ Гц), 7.33 (2H, t, $J=7.6$ Гц), 7.22-7.29 (1H, m), 7.16 (2H, d, $J=7.0$ Гц), 7.10 (1H, s), 7.00-7.07 (2H, m), 6.37 (1H, dd, $J=8.4, 2.3$ Гц), 5.95 (1H, dt, $J=15.6, 5.9$ Гц), 5.64 (1H, ddd, $J=15.6, 6.3, 6.1$ Гц), 4.76 (2H, d, $J=6.1$ Гц), 4.24 (1H, t, $J=8.4$ Гц), 2.91-3.05 (3H, m), 2.83 (1H, dt, $J=15.6, 7.9$ Гц), 2.59-2.73 (4H, m).

Данные анализа транс(-)-энантиомера (17B): (11,4 мг) желтоватого воска. Время удерживания: 40,6 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 470,2$.

1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 17A.

Пример 18.

(11Z)-7-(4-Хлор-1H-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 18

Раствор синтона TbA (1,2 г, 2,186 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 л) дегазировали в течение 1 ч азотом. Добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,200 г, 0,319 ммоль) и данную смесь нагревали в течение 16 ч при 85°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток подвергали колоночной хроматографии на силикагеле с целью удаления металлосодержащих примесей. Полученные два энантиомера разделяли с использованием SFC [колонок: Chiralcel OD-H, 30×250 мм, 5 мкм; 70 мл/мин; 35% MeOH (0,1% DEA) в CO_2 ; 150 бар ($1,5 \cdot 10^7$ Па), 35°C].

Пример 18.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (18A): (120 мг, 10,54%) темно-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 11,2 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 521,0$.

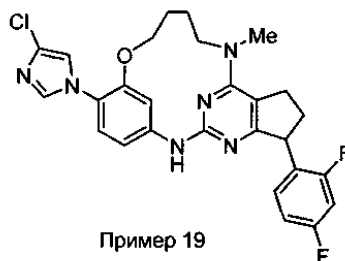
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.47 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.26-7.00 (4H, m), 6.99-6.83 (2H, m), 6.33-6.28 (1H, m), 5.78-5.60 (2H, m), 5.28-5.21 (1H, m), 5.05-5.02 (1H, m), 4.62-4.58 (1H, m), 4.37-4.34 (1H, m), 3.47-3.46 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.21-3.01 (2H, m), 2.52-2.55 (1H, m), 1.94-1.91 (1H, m).

Данные анализа цис(-)-энантиомера (18B): (100 мг, 8,78%) темно-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 8,52 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 521,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 18A.

Пример 19.

7-(4-Хлор-1H-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 19

Раствор соединения примера 18A (0,10 г, 0,154 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 5 мл) гидрогенизировали (используя баллон с H_2) при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,008 г, 0,032 ммоль) в течение 40 мин. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали путем препаративной хиральной ЖХВД [Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 мкм; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси н-гексан:этанол (70:30)] с получением соединения примера 19A. Соединение примера 19B получали пу-

тем гидрогенизации соединения 18В с использованием описанных выше условий и таких же количеств реагентов. В обоих случаях также получали дециклизованный фенольный изомер.

Пример 19.

Данные анализа (+)-энантиомера (19А): (10,4 мг, 10,4%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 19,79 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 523,0$.

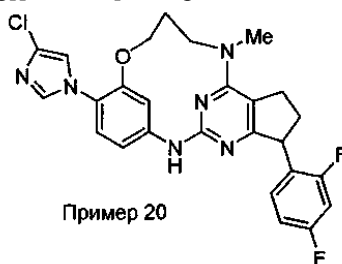
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.20 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.27-7.24 (3H, m), 7.05-6.85 (3H, m), 6.37-6.35 (1H, d, $J=6.4$ Гц), 4.38-4.34 (3H, m), 3.31 (3H, s), 3.19-3.10 (2H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.07-1.87 (5H, m), 1.60 (2H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (19В): (16,4 мг, 20%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 14,21 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 523,0$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 19А.

Пример 20.

7-(4-Хлор-1Н-имидазол-1-ил)-17-(2,4-дифторфенил)-13-метил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10Н-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[г][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин



Пример 20

Смесь синтона TfA (1,2 г, 2,200 ммоль), ксантофоса (0,191 г, 0,330 ммоль), карбоната цезия (1,075 г, 3,30 ммоль) и $Pd(OAc)_2$ (0,049 г, 0,220 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) дегазировали азотом в течение 1 ч, затем нагревали в течение 4 ч при 100°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (500 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат упаривали при пониженном давлении и неочищенное соединение очищали путем колоночной хроматографии (силикагель 60-120 меш), используя в качестве подвижной фазы 17-20% этилацетат в хлороформе, с получением рацемата соединения примера 20 (180 мг). Энантиомеры разделяли путем хиральной хроматографии [Chiralcel AD-H (250×4,6 мм); подвижная фаза: А: 0,2% DEA в н-гексане (70%), В: этанол (30%)] с получением энантиомерных компонентов (пример 20А и пример 20В).

Пример 20.

Данные анализа (+)-энантиомера (20А): (0,0115 г, 1,06%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 10,15 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 509,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.82 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.27-7.00 (3H, m), 6.99-6.81 (3H, m), 6.50-6.48 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 4.37-4.28 (3H, m), 3.75-3.55 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.22-3.03 (2H, m), 2.57-2.53 (1H, m), 2.31-2.28 (2H, m), 1.99-1.94 (1H, m), 2.52-2.48 (3H, m), 1.94-1.91 (1H, m).

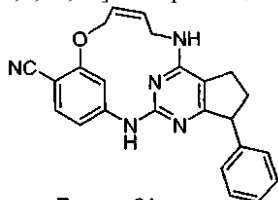
Данные анализа (-)-энантиомера (20В): (0,0135 г, 1,24%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 16,34 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 509,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 20А.

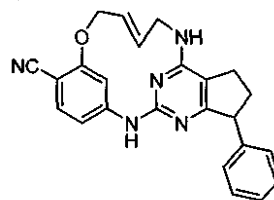
Примеры 21 и 22.

(11Z)-7-Циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[г][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин и

(11E)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[г][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 21



Пример 22

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RaD (1,4 г, 0,33 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,14 г, 0,021 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 50% этилацетат в ДХМ) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с ис-

пользованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм) 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (70:30)].

Пример 21.

Данные анализа цис-(+)-энантиомера (21A): (50 мг, 3,96%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 8,61 мин. ЖХ-МС: (M-H)⁺ = 394,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.70 (1H, s), 9.69 (1H, s), 7.61-7.14 (7H, m), 6.63 (1H, d, J=8 Гц), 5.62 (2H, d, J=11.2 Гц), 5.20-5.19 (1H, m), 4.72-4.69 (1H, m), 4.59 (1H, t, J=15.2 Гц), 4.16-4.11 (1H, m), 3.60-3.32 (1H, m), 2.81-2.50 (2H, m), 1.93 (1H, J=5.6 Гц).

Данные анализа цис-(-)-энантиомера (21B): (60 мг, 4,76%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 8,38 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 396,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): идентичен спектру антипода 21 А.

Пример 22.

Данные анализа транс-(+)-энантиомера (22A): (60 мг, 4,76%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 10,4 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 396,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.70 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.36 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.31-7.16 (7H, m), 6.58 (1H, d, J=1.6 Гц), 6.01 (1H, d, J=15.6 Гц), 5.72 (1H, d, J=16 Гц), 4.7 (1H, s), 4.13 (1H, t, J=8 Гц), 3.91 (2H, m), 2.84-2.50 (3H, m), 1.94 (1H, t, J=3.6 Гц).

Данные анализа транс-(-)-энантиомера (22B): (38 мг, 3%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 10,7 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 396,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): идентичен спектру антипода 22А.

Пример 23.

7-Циано-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



В двугорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили смесь синтона RkN (0,5 г, 0,115 ммоль), ксантфоса (0,100 г, 0,173 ммоль) и карбоната цезия (0,560 г, 1,732 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 1 ч и затем добавляли Pd(OAc)₂ (0,025 г, 0,11 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали в течение 18 ч при 110°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% метанол в хлороформе) с получением желаемого соединения (130 мг) в виде энантиомерной смеси. Затем энантиомеры разделяли с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralpak IA (250×4,6 мм) 5 мкм; 1,0 мл/мин; 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (70:30)].

Пример 23.

Данные анализа (+)-энантиомера (23A): (0,025 г, 5,4%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 6,80 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 397,19.

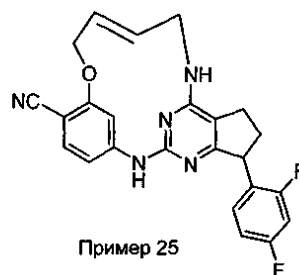
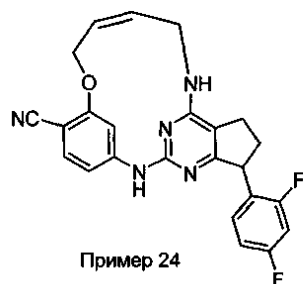
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.62 (1H, s), 9.35 (1H, s), 7.41-7.15 (8H, m), 6.68-6.66 (1H, d, J=8.4 Гц), 4.43 (2H, br s), 4.15-4.11 (1H, t, J=8 Гц), 3.41-3.31 (2H, br s), 2.78-2.59 (3H, m), 1.99-1.92 (5H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (23B): (0,025 г, 5,4%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 6,84 мин. ЖХ-МС и ¹H ЯМР: идентичен спектру антипода 23 А.

Примеры 24 и 25.

(11Z)-7-Циано-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин и

(11E)-7-циано-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона TaD (0,520 г, 1,13 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,177 г, 0,282 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 95°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH/CHCl₃) с целью удаления металлсодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной SFC [колонка: Chiralcel OJ H, 30×250 мм, 5 мкм; 125 мл/мин; 30% MeOH (0,5% DEA) в CO₂; 100 бар (10⁷ Па), 35°C].

Пример 24.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (24A): (35,12 мг, 7,1%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 4,98 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 432,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.81 (1H, s), 7.33-7.31 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.01-6.99 (1H, m), 6.83-6.79 (2H, m), 6.30-6.26 (1H, m), 5.74-5.69 (2H, m), 5.16-5.08 (2H, m), 4.79-4.73 (2H, q, J=1.6 Гц), 4.43 (1H, t, J=7.6 Гц), 3.74-3.69 (1H, m), 2.78-2.67 (3H, m), 2.01-1.99 (1H, m).

Данные анализа цис(-)-энантиомера (24B): (38,12 мг, 7,7%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 8,53 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 432,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 24A.

Пример 25.

Данные анализа транс(+)-энантиомера (25A): (6,57 мг, 1,3%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 3,88 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 432,2.

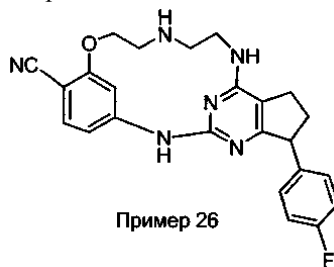
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.41 (1H, s), 7.34 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.27 (1H, s), 7.05-6.99 (1H, m), 6.84-6.80 (2H, m), 6.35-6.33 (1H, d, J=8.4 Гц), 5.96 (1H, q, J=5.4 Гц), 5.84 (1H, q, J=6 Гц), 4.88 (3H, m), 4.43 (1H, t, J=6 Гц), 4.08 (2H, m), 2.78-2.62 (3H, m), 2.04-1.98 (1H, m).

Данные анализа транс(-)-энантиомера (25B): (13,85 мг, 2,7%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 3,88 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 432,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 25A.

Пример 26.

7-Циано-19-(4-фторфенил)-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10H-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[1,4,7,11,13]оксатетраазаацклооктадецин



Охлажденный до 0°C раствор синтона SfN (0,1 г, 0,214 ммоль) в NMP (1 мл) вносили в круглодонную колбу и обрабатывали концентрированной H₂SO₄ (0,1 мл). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл) и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Этилацетатный слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% метанол в хлороформе). Энантиомеры разделяли с использованием хиральной ЖХВД [колонка: Chiral OD-H (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (70:30)].

Пример 26.

Данные анализа энантиомера I (26A): (0,003 г, 3,2%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 7,8 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 431,2$.

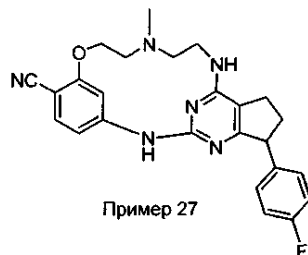
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.71 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.46-7.43 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.32-7.10 (5H, m), 6.73-6.70 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 4.41 (2H, m), 1.19-4.05 (1H, m), 3.67 (2H, m), 3.25-3.22 (2H, m), 3.16-3.08 (4H, m), 2.54-2.48 (1H, m), 2.01-1.93 (1H, m).

Данные анализа энантиомера II (26B): (0,003 г, 3,2%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 16,8 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 431,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 26A.

Пример 27.

7-Циано-19-(4-фторфенил)-12-метил-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10H-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазаациклооктадецин



Охлажденный до 0°C раствор синтона SgN (0,35 г, 0,72 ммоль) в NMP (5 мл) вносили в круглодонную колбу и обрабатывали концентрированной H_2SO_4 (0,35 мл). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (20 мл) и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (25 мл). Этилацетатный слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенный органический слой промывали соевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г); система растворителей: 10% метанол в хлороформе). Энантиомеры разделяли с использованием хиральной ЖХВД [колонка: Chiralpak AD-H (250×4,6 мм) 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (50:50)].

Пример 27.

Данные анализа энантиомера I (27A): (3 мг, 1%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 12,63 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 445,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.28 (1H, s), 7.37-7.35 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.18-7.14 (2H, m), 7.02-6.98 (2H, m), 6.45-6.35 (1H, m), 4.33-4.30 (2H, m), 4.17-4.05 (1H, s), 3.75-3.60 (5H, m), 3.44 (3H, s), 3.35-3.05 (5H, m), 2.58-2.54 (1H, m), 2.05-2.02 (1H, m).

Данные анализа энантиомера II (27B): (3 мг, 1%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 8,55 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 445,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 27A.

Пример 28.

(11Z)-7-Циано-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона TbD (0,400 г, 0,845 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,125 г, 0,199 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 95°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH в $CHCl_3$) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием

хиральной SFC [колонка: Chiralcel-OJ-H, 30×250 мм, 5 мкм, 125 мл/мин; 40% MeOH (0,5% DEA) в CO₂; 100 бар (10⁷ Па), 35°C].

Пример 28.

Данные анализа цис-(+)-энантиомера (28A): (65 мг, 17,2%) коричневого твердого вещества. Время удерживания 4,25 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 446,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.47 (1H, s), 7.32-7.31 (1H, m), 7.10 (1H, s), 7.00-6.98 (1H, m), 6.81-6.79 (2H, m), 6.27-6.23 (1H, m), 5.81-5.76 (2H, m), 5.21-5.18 (1H, m), 5.04 (1H, t, J=10.4 Гц), 4.74 (1H, d, J=15.2 Гц), 4.37-4.34 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.20-3.19 (2H, m), 2.58-2.54 (1H, m), 1.95-1.92 (1H, m).

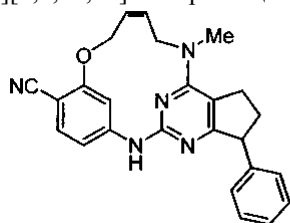
Данные анализа цис-(-)-энантиомера (28B): (75 мг, 20%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 8,99 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 446,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 28A.

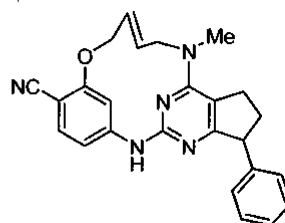
Примеры 29 и 30.

(11Z)-7-Циано-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин и

(11E)-7-циано-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 29



Пример 30

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RbD (0,5 г, 1,143.хх ммоль) в 1,2-дихлорэтане (3000 ххL). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Грabbса II поколения (0,1 г, 0,159 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Данную реакцию проводили еще два раза, и затем всю реакционную смесь объединяли для дальнейшей обработки. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% этилацетата в хлороформе) с целью удаления металлсодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной ЖХВД [колонка: WELKO (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (70:30)].

Пример 29.

Данные анализа цис-(+)-энантиомера (29A): (0,042 г, 3%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 21,24 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 410,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.65 (1H, s), 9.47 (1H, s), 7.37-7.16 (6H, m), 6.67-6.64 (1H, d, J=8.4 Гц), 5.81-5.79 (1H, m), 5.61-5.58 (1H, m), 4.69-4.66 (1H, m), 4.12-4.06 (1H, m), 3.61-3.58 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.39-3.12 (2H, m), 2.52-2.48 (2H, m), 1.99-1.95 (1H, m).

Данные анализа цис-(-)-энантиомера (29B): (0,058 г, 4%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 26,65 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 410,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): идентичен спектру антипода 29A.

Пример 30.

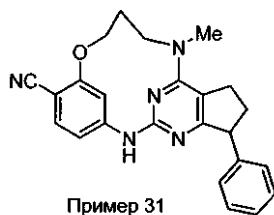
Данные анализа транс-энантиомера I (30A): (0,008 г, 5,3%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 17,5 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 410,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.59 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.42-7.19 (6H, m), 6.61-6.59 (1H, d, J=8.4 Гц), 6.08-6.04 (1H, d, J=16 Гц), 5.59-5.57 (1H, d, J=16 Гц), 4.91-4.90 (2H, m), 3.61-3.58 (2H, m), 3.51 (3H, s), 3.39-3.12 (2H, m), 2.52-2.48 (2H, m), 1.99-1.95 (1H, m).

Данные анализа транс-(-)-энантиомера II (30B): время удерживания: 23,1 мин.

Пример 31.

7-Циано-13-метил-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10H-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[g][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин



Пример 31

В двугорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили смесь синтона RjI (0,5 г, 1,152 ммоль), ксантафоса (0,1 г, 0,173 ммоль) и карбоната цезия (0,563 г, 1,728 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,026 г, 0,115 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали в течение 5 ч при 105°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 50% этилацетат в петролейном эфире) с получением желаемого соединения (90 мг) в виде рацемической смеси. Затем энантиомеры разделяли с использованием хиральной ЖХВД [колонка: Chiralpak AD H (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (50:50)].

Пример 31.

Данные анализа (+)-энантиомера (31 A): (0,027 г, 6%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 15,56 мин. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 398,2$.

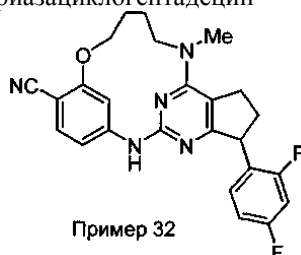
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.93 (1H, s), 7.34-7.22 (6H, m), 6.83 (1H, br s), 7.16 (1H, d, $J=7.2$ Гц), 4.44-4.43 (2H, br s), 4.13-4.09 (1H, t, $J=7.6$ Гц), 3.68-3.61 (2H, m), 3.23 (3H, s), 3.20-3.06 (2H, m), 2.59-2.53 (1H, m), 2.41-2.35 (2H, m), 1.99-1.98 (1H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (31B): (0,035 г, 7,6%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 12,37 мин. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 398,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): идентичен спектру антипода 31 A.

Пример 32.

7-Циано-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 32

Соединение примера 28A (0,120 г, 0,269 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 20 мл) гидрогенизировали (под давлением H_2 , подаваемого из баллона) при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,012 г, 0,052 ммоль) в течение 30 мин, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали препаративной хиральной SFC (колонка: Chiralcel-OD-H, 30×250 мм, 5 мкм; 125 мл/мин; 30% MeOH (0,5% DEA) в CO_2 ; 100 бар (10^7 Па), 35°C) с получением соединения примера 32A вместе с дециклизированным фенольным соединением.

Соединение примера 28B (0,128 г, 0,287 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 12 мл) гидрогенизировали (под давлением H_2 , подаваемого из баллона) при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,012 г, 0,052 ммоль) в течение 30 мин, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали препаративной хиральной SFC (колонка: Chiralcel-OD-H, 30×250 мм, 5 мкм; 125 мл/мин; 30% MeOH (0,5% DEA) в CO_2 ; 100 бар (10^7 Па), 35°C) с получением соединения примера 32B вместе с дециклизированным фенольным соединением.

Пример 32.

Данные анализа (+)-энантиомера (32A): (10 мг, 8,8%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 6,68 мин. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 448,2$.

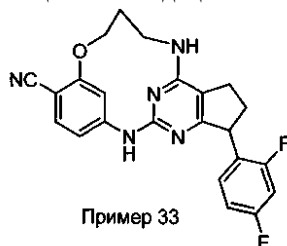
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 9.60 (1H, s), 9.20 (1H, s), 7.37 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.21-6.94 (3H, m), 6.72-6.69 (1H, dd, $J=2, 8.8$ Гц), 4.31 (2H, m), 3.31 (1H, t, $J=8.8$ Гц), 3.31 (3H, s), 3.11-3.09 (3H, m), 2.47-2.44 (2H, m), 1.91-1.82 (5H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (32B): (15 мг, 12,5%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 7,14 мин. ЖХ-МС: $(\text{M}+\text{H})^+ = 448,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): идентичен антиподу.

Пример 33.

7-Циано-17-(2,4-дифторфенил)-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10Н-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин



В двугорлую круглодонную колбу объемом 50 мл, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили смесь синтона ТсН (0,8 г, 1,755 ммоль), ксантфоса (0,152 г, 0,263 ммоль) и карбоната цезия (0,858 г, 2,63 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 1 ч и затем добавляли Pd(OAc)₂ (0,0394 г, 0,175 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 110°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (250 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), градиент 15-25% этилацетат в хлороформе) с получением желаемого соединения (130 мг) в виде рацемической смеси. Затем энантиомеры разделяли с использованием хиральной ЖХВД [колонка: Chiralcel OJH (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (70:30)].

Пример 33.

Данные анализа (+)-энантиомера (33A): (0,0428 г, 5,53%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 13,66 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 420,0.

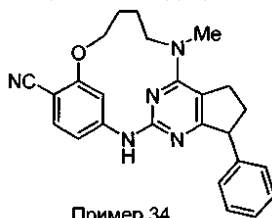
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.07 (1H, s), 7.32 (1H, d, J=8.4 Гц), 6.99-6.98 (1H, m), 6.83-6.76 (3H, m), 6.44-6.42 (1H, dd, J=2, 8.8 Гц), 4.82 (1H, m), 4.52-4.56 (3H, m), 3.63-3.59 (2H, m), 2.70-2.60 (3H, m), 2.43 (2H, m), 1.97-1.95 (1H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (33B): (0,0437 г, 5,66%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 24,3 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 420,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 33A.

Пример 34.

7-Циано-14-метил-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Соединение примера 29A (0,022 г, 0,054 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 8 мл) гидрогенизировали (под давлением H₂, подаваемого из баллона) при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,0022 г, 0,0096 ммоль) в течение 40 мин, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной обратнотазовой сверхкритической флюидной хроматографии [колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм), 5 мкм; 20 мл/мин; 0,5% DEA в CO₂, давление: 101 бар (1,01·10⁷ Па), 32,7°C] с получением соединения примера 34A и дециклизованного фенольного соединения. Аналогично восстанавливали соединение примера 29B (38 мг) с получением соединения примера 34B.

Пример 34.

Данные анализа энантиомера I (34A): (0,0039 г, 16,5%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 8,59 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 412,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.17 (1H, s), 7.33-7.15 (7H, m), 6.29 (1H, d, J=7.2 Гц), 4.45 (2H, m), 4.11 (1H, t, J=7.6 Гц), 3.27 (3H, s), 3.23-3.21 (1H, m), 3.12-3.10 (1H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.05-1.98 (4H, m), 1.42-1.22 (3H, m).

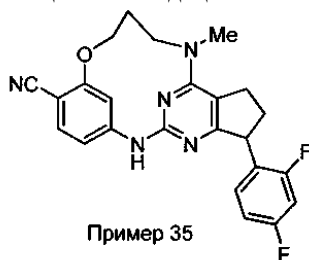
Данные анализа энантиомера II (34B): (0,00711 г, 18,62%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 14,62 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 412,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.17 (1H, s), 7.33-7.15 (7H, 1H), 6.29 (1H, d, J=7.2 Гц), 4.45 (2H, m), 4.11 (1H, t, J=7.6 Гц), 3.27 (3H, s), 3.23-3.21 (1H, m), 3.12-3.10 (1H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.05-1.98 (4H, m),

1.42-1.22 (3H, m).

Пример 35.

7-Циано-17-(2,4-дифторфенил)-13-метил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10Н-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин



В двугорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили смесь синтона TdI (0,76 г, 1,67 ммоль), ксантфоса (0,14 г, 0,243 ммоль) и карбоната цезия (0,79 г, 2,42 ммоль) в 1,4-диоксане (40 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли Pd(OAc)₂ (0,0363 г, 0,162 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 100°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (250 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 8% этилацетат в хлороформе) с получением желаемого соединения (200 мг) в виде рацемической смеси. Затем энантиомеры разделяли с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralcel AD-H (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (70:30)].

Пример 35.

Данные анализа (+)-энантиомера (35A): (0,0617 г, 8,37%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 12,06 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 434,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.90 (1H, s), 7.365-7.344 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.06-7.00 (2H, m), 6.87-6.81 (2H, m), 6.48-6.46 (1H, m), 4.49-4.36 (3H, m), 3.85-3.505 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.2-3.05 (2H, m), 2.60-2.56 (1H, m), 2.43-2.36 (2H, m), 1.96-1.93 (1H, m).

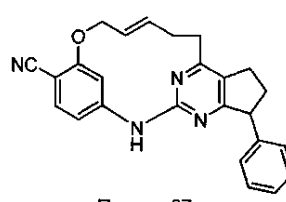
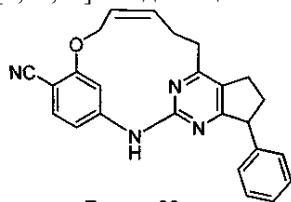
Данные анализа (-)-энантиомера (35B): (0,0522 г, 7,08%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 17,95 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 434,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 35A.

Примеры 36 и 37.

(11Z)-7-Циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазаациклогептадецин и

(11E)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазаациклогептадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RhD (0,5 г, 1,183 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,05 г, 0,080 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Данную реакцию проводили еще два раза с использованием такого же количества реагентов, и затем всю реакционную смесь объединяли для дальнейшей обработки. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 20% этилацетат в хлороформе) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной обратнофазовой сверхкритической флюидной хроматографии [колонка: Chiralcel OJ-H (30×250 мм), 5 мкм; 15 мл/мин; 0,5% DEA в CO₂, давление: 96 бар (9,6·10⁶ Па), 32,7°C].

Пример 36.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (36A): (0,16 г, 12,3%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 11,7 мин. ЖХ-МС: (M-H)⁺ = 395,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.62 (1H, s), 7.34-7.13 (8H, m), 6.28-6.26 (1H, d, J=8.8 Гц), 5.68-5.58

(2H, m), 5.15-5.09 (1H, m), 4.83-4.79 (1H, m), 4.26-4.25 (1H, m), 3.30-2.81 (5H, m), 2.37-2.11 (2H, m).

Данные анализа цис-(-)-энантиомера (36B): (0,18 г, 13,8%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 6,45 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 395,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 36A.

Пример 37.

Данные анализа транс-(+)-энантиомера (37A): (0,09 г, 6,92%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 9,87 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 395,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.83 (1H, s), 7.35-7.14 (8H, m), 6.31-6.29 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 5.98-5.94 (1H, d, $J=15.6$ Гц), 5.73-5.69 (1H, d, $J=15.6$ Гц), 4.89-4.87 (2H, m), 4.27-4.23 (1H, t, $J=8.4$ Гц), 3.03-2.93 (3H, m), 2.67-2.62 (3H, m), 2.11-2.09 (1H, m).

Данные анализа транс-(-)-энантиомера (37B): (0,09 г, 6,92%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 5,18 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 395,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 37A.

Пример 38.

7-Циано-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,10,12]оксадиазаациклогептадецин



Пример 38

Соединение примера 37A (0,06 г, 0,152 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 100 мл) гидрогенизировали (под давлением H_2 , подаваемого из баллона) в течение 14 ч при комнатной температуре в присутствии палладия на углеводе (0,006 г, 0,056 ммоль) и аммиака (10 мл), наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной нормальнофазовой сверхкритической флюидной хроматографии [колонок: Chiralcel OD-H (30×250 мм), 5 мкм; 20 мл/мин; 0,5% DEA в метаноле в CO_2 , давление: 100 бар (10^7 Па), 31,2°C] с получением соединения примера 38A. Аналогично гидрогенизировали соединение примера 37B с получением соединения примера 38B.

Пример 38.

Данные анализа (+)-энантиомера (38A): (0,012 г, 20%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 5,7 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 397,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 7.61 (1H, s), 7.38-7.19 (7H, m), 6.89-6.87 (1H, m), 5.52-5.50 (2H, m), 4.28-4.26 (1H, t, $J=8.4$ Гц), 2.70-2.46 (7H, m), 2.22-2.10 (2H, m), 1.67-1.52 (4H, m).

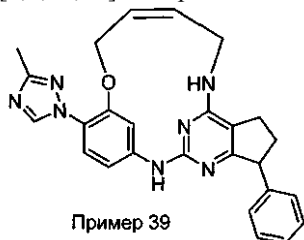
Данные анализа (-)-энантиомера (38B): (0,0106 г, 20,02%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 3,76 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 397,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 38A.

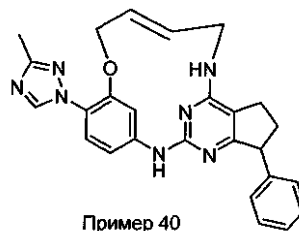
Примеры 39 и 40.

(11Z)-7-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)шкклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин и

(11E)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 39



Пример 40

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RaB (1,2 г, 2,50 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1,2 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,156 г, 0,25 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г)) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонок: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин, подвижная фаза: 0,2%

DEA в смеси гексан:этанол (80.20)].

Пример 39.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (39A): (0,065 г, 5,7%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 11,47 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 452,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.77 (1H, s), 9.44 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.31-7.15 (6H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 5.61-5.59 (2H, m), 5.17-5.10 (1H, m), 4.67-4.64 (2H, m), 4.13-4.11 (1H, m), 3.61-3.56 (1H, m), 2.68-2.56 (2H, m), 2.56-2.50 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m).

Данные анализа цис(-)-энантиомера (39B): (0,065 г, 5,7%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 10,97 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 452,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен антиподу.

Пример 40.

Данные анализа транс(+)-энантиомера (40A): (0,065 г, 5,7%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 11,07 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 452,2$.

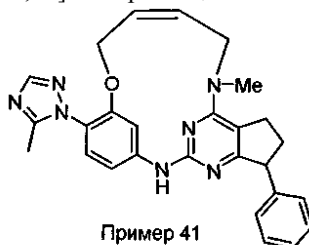
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.3 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.32-7.17 (7H, m), 6.61-6.58 (1H, m), 6.03-5.99 (1H, d, $J=16$ Гц), 5.68-5.64 (1H, d, $J=16$ Гц), 4.84 (2H, s), 4.13-4.09 (1H, t, $J=8$ Гц), 3.89 (2H, s), 2.80-2.76 (1H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 2.56-2.50 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m).

Данные анализа транс(-)-энантиомера (40B): (0,065 г, 5,7%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 13,74 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 452,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен антиподу.

Пример 41.

(11Z)-14-Метил-7-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RbC (0,600 г, 1,121 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,190 г, 0,319 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 90°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH/ $CHCl_3$) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [CHIRALPAK IA (250×4,6 мм), 5 мкм; А: 0,2% DEA в н-гексане (50), В: этанол (50), скорость потока: 1,0 мл/мин].

Пример 41.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (41A): (65 мг, 11,6%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 14,5 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 466,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.50 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.35-7.29 (3H, m), 7.26-7.10 (2H, m), 7.09-7.07 (1H, m), 6.35 (1H, t, $J=7.8$ Гц), 5.81-5.64 (2H, m), 5.24 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J=13.2$ Гц), 4.53 (1H, d, $J=14$ Гц), 4.13 (1H, q, $J=5.6$ Гц), 3.46 (3H, s), 3.46-3.42 (1H, m), 3.27-3.12 (2H, m), 2.58-2.35 (1H, m), 2.05 (3H, s), 2.05-2.02 (1H, m).

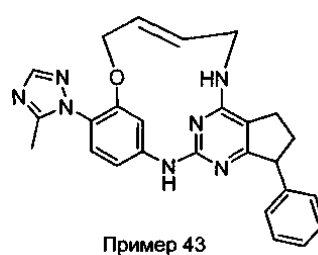
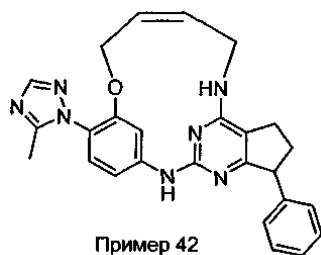
Данные анализа цис(-)-энантиомера (41B): (65 мг, 11,6%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 8,33 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 466,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 41 А.

Примеры 42 и 43.

(11Z)-7-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин и

(11E)-7-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RaC (1,4 г, 2,92 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,183 г, 0,292 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г)) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (80:20)].

Пример 42.

Данные анализа цис-(+)-энантиомера (42A): (0,035 г, 2,6%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 16,63 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 452,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.77 (1H, s), 9.44 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.32-7.22 (2H, m), 7.21-7.16 (3H, m), 7.06-7.03 (1H, d, J=8.4 Гц), 6.68-6.64 (1H, m), 5.76-5.4 (2H, m), 5.22-5.05 (1H, m), 4.71-4.51 (2H, m), 4.20-4.05 (1H, m), 3.65-3.55 (1H, m), 2.92-2.55 (3H, m), 2.25 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m).

Данные анализа цис(-)-энантиомера (42B): (0,035 г, 2,6%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 16,17 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 452,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): идентичен спектру антипода 42A.

Пример 43.

Данные анализа транс-(+)-энантиомера (43A): (0,035 г, 2,6%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 17,39 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 452,2.

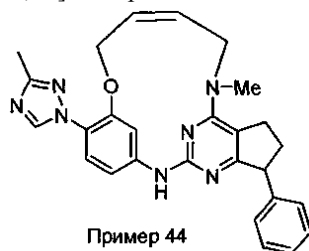
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.33 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.32-7.22 (2H, m), 7.20-7.17 (4H, m), 7.06-7.04 (1H, d, J=8.4 Гц), 6.62-6.60 (1H, d, J=8.4 Гц), 6.02-5.98 (1H, d, J=16 Гц), 5.65-5.61 (1H, d, J=16 Гц), 4.77 (2H, s), 4.14-4.10 (1H, t, J=8 Гц), 3.90 (2H, s), 2.80-2.50 (3H, m), 2.24 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m).

Данные анализа транс(-)-энантиомера (43B): (0,025 г, 2%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 25,67 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 452,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): идентичен спектру антипода 43A.

Пример 44.

(11Z)-14-Метил-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RbB (1,6 г, 3,232 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,508 г, 0,811 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 95°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH в CHCl₃) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [CHIRALPAK IA (250×4,6 мм), 5 мкм; A: 0,2% DEA в н-гексане (50), B: этанол (50), скорость потока: 1,0 мл/мин].

Пример 44.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (44A): (30 мг, 2%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 10,27 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 466,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.46 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.66 (1H, s), 7.32-7.16 (5H, m), 6.68 (1H, d, $J=2$ Гц), 5.79 (2H, m), 5.11-5.08 (1H, m), 4.63 (1H, d, $J=14$ Гц), 7.09-7.07 (1H, m), 6.35 (1H, t, $J=7.8$ Гц), 5.81-5.64 (2H, m), 5.24 (1H, m), 5.02 (1H, t, $J=13.2$ Гц), 4.53 (1H, d, $J=14$ Гц), 4.13 (1H, q, $J=5.6$ Гц), 3.45 (1H, d, $J=14$ Гц), 3.40 (3H, s), 3.31-3.17 (1H, m), 2.50-2.48 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.92 (1H, m).

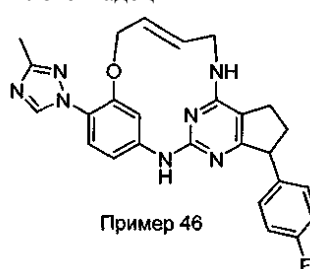
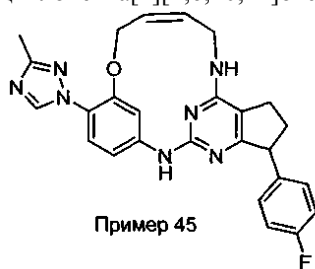
Данные анализа цис(-)-энантиомера (44B): (30 мг, 2%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 9,76 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 466,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода.

Примеры 45 и 46.

(11Z)-18-(4-Фторфенил)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин и

(11E)-18-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона SaB (0,75 г, 1,50 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (0,8 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,094 г, 0,15 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (24 г)) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (80:20)].

Пример 45.

Данные анализа цис-(+)-энантиомера (45A): (0,07 г, 10%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 11,49 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 470,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.76 (1H, s), 9.39 (1H, s), 8.67 (1H, s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.29-7.11 (5H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 5.61-5.59 (2H, m), 5.17-5.10 (1H, m), 4.66-4.63 (2H, m), 4.15-4.13 (1H, m), 3.61-3.56 (1H, m), 2.78-2.53 (2H, m), 2.56-2.49 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m).

Данные анализа цис(-)-энантиомера (45B): (0,06 г, 8,5%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 10,60 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 470,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 45A.

Пример 46.

Данные анализа транс-(+)-энантиомера (46A): (0,04 г, 5,7%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 11,26 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 470,2$.

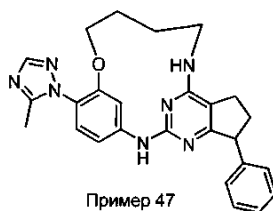
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.25 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.27-7.08 (6H, m), 6.61-6.58 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 6.01-5.97 (1H, d, $J=16$ Гц), 5.67-5.63 (1H, d, $J=16$ Гц), 4.84-4.82 (2H, br s), 4.15-4.11 (1H, t, $J=8$ Гц), 3.89 (2H, br s), 2.79-2.74 (1H, m), 2.68-2.62 (1H, m), 2.59-2.52 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.97-1.91 (1H, m).

Данные анализа транс(-)-энантиомера (46B): (0,035 г, 5%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 14,07 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 470,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 46A.

Пример 47.

7-(5-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Соединение примера 42А (0,03 г, 0,066 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1,4 мл) гидрогенизировали (под давлением H₂, подаваемого из баллона) в течение 60 мин при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,0037 г, 0,016 ммоль), наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (80:20)] с получением соединения примера 47А и дециклизованного фенольного соединения. Аналогично восстанавливали соединение примера 42В (35 мг) с получением соединения примера 47В и соответствующего дециклизованного фенольного соединения.

Пример 47.

Данные анализа (+)-энантиомера (47А): (0,008 г, 26%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 17,54 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 454,2.

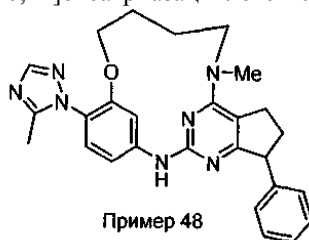
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.24 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.33-7.10 (7H, m), 6.43-6.40 (1H, d, J=8.4 Гц), 4.87-4.80 (1H, m), 4.34-4.32 (2H, m), 4.19-4.18 (1H, m), 3.55-3.50 (2H, m), 2.75-2.65 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.08-2.03 (4H, m), 1.92-1.90 (1H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (47В): (0,01 г, 28,5%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 18,17 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 454,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 47А.

Пример 48.

14-Метил-7-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Соединение примера 41А (0,05 г, 0,107 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1,4 мл) гидрогенизировали (под давлением H₂, подаваемого из баллона) в течение 60 мин при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,006 г, 0,026 ммоль), наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной нормальнофазовой ЖХВД (колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (80:20)) с получением соединения примера 48А вместе с дециклизованным фенольным соединением. Аналогично восстанавливали соединение примера 41В с получением соединения примера 48В и соответствующего дециклизованного фенольного соединения.

Пример 48.

Данные анализа (+)-энантиомера (48А) (0,008 г, 16%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 45,52 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 468,2.

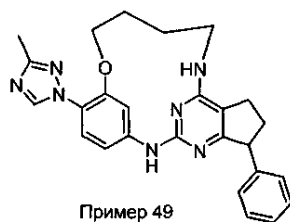
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.20 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.33-7.07 (7H, m), 6.39-6.36 (1H, d, J=8.4 Гц), 4.32 (2H, br s), 4.13-4.09 (1H, m), 3.81-3.62 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.27-3.12 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.33 (3H, s), 2.08-2.03 (3H, m), 1.92-1.90 (2H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (48В): (0,014 г, 28%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 45,05 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 468,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 48А.

Пример 49.

7-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Соединение примера 39А (0,05 г, 0,107 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1,4 мл) гидрогенизировали (под давлением H_2 , подаваемого из баллона) в течение 60 мин при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,006 г, 0,026 ммоль), наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralcel OJH (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (80:20)] с получением соединения примера 49А вместе с дециклизированным фенольным соединением. Аналогично восстанавливали соединение примера 39В с получением соединения примера 49В и соответствующего дециклизированного фенольного соединения.

Пример 49.

Данные анализа (+)-энантиомера (49А): (0,011 г, 22%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 11,3 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 454,2$.

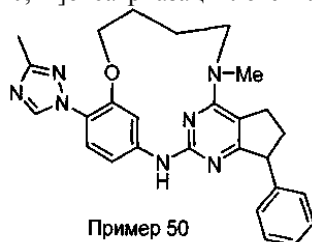
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.28 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.33-7.15 (6H, m), 6.40-6.38 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Гц), 4.85 (1H, m), 4.43 (1H, t, $J=5.6$ Гц), 4.18 (1H, m), 3.66-3.57 (3H, m), 2.75-2.65 (3H, m), 2.47 (3H, s), 2.10-1.97 (5H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (49В): (0,014 г, 28%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 10,97 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 454,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 49А.

Пример 50.

14-Метил-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Соединение примера 44А (0,02 г, 0,0042 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 2 мл) гидрогенизировали (под давлением H_2 , подаваемого из баллона) в течение 30 мин при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,0024 г, 0,001 ммоль), наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralpak IC (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (80:20)] с получением соединения примера 50А вместе с дециклизированным фенольным соединением. Аналогично восстанавливали соединение примера 44В с получением соединения примера 50В и соответствующего фенольного соединения.

Пример 50.

Данные анализа (+)-энантиомера (50А): (0,002 г, 10%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 25,37 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 468,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 9.22 (1H, s), 8.52 (1H, s), 7.48-7.46 (1H, m), 7.33-7.18 (5H, m), 6.98 (1H, br s), 6.41-6.38 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 4.42 (2H, br s), 4.13-4.09 (1H, t, $J=7.2$ Гц), 3.81-3.62 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.27-3.12 (2H, m), 2.60-2.51 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.08-2.03 (3H, m), 1.92-1.90 (2H, m).

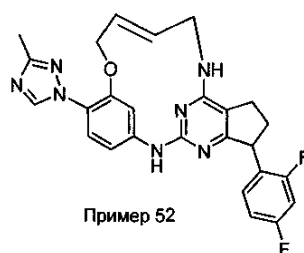
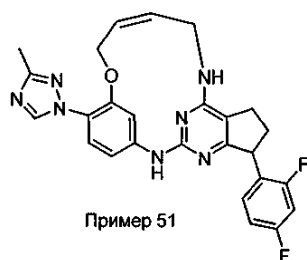
Данные анализа (-)-энантиомера (50В): (0,0025 г, 12,5%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 24,02 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 468,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 50А.

Примеры 51 и 52.

(11Z)-18-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин и

(11E)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона ТаВ (0,430, 0,834 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,130 г, 0,208 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 95°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH/CHCl₃) с целью удаления металлсодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной SFC (колонка: Chiralcel-OJ-H, 30×250 мм, 5 мкм; 125 мл/мин; 25% MeOH (0,5% DEA) в CO₂; 100 бар (10⁷ Па), 35°C).

Пример 51.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (51A): (24 мг, 6%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 5,45 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 488,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.73 (1H, s), 8.57 (1H, m), 7.51-7.49 (1H, m), 7.03-6.99 (2H, m), 6.83-6.78 (2H, m), 6.39-6.35 (1H, m), 5.73-5.68 (2H, m), 5.15-5.05 (2H, m), 4.71-4.68 (2H, m), 4.42 (1H, t, J=7.2 Гц), 3.71-3.69 (1H, m), 2.76-2.63 (3H, m), 2.48 (3H, s), 1.98-1.97 (1H, m).

Данные анализа цис(-)-энантиомера (51B): (33 мг, 8,2%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 8,04 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 488,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 51 А.

Пример 52.

Данные анализа транс(+)-энантиомера (52A): (3 мг, 1%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 4,25 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 488,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.33 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.33 (1H, s), 7.28-7.19 (4H, m), 7.18-7.15 (1H, m), 6.59 (1H, dd, J=2, 8.8 Гц), 6.29 (1H, d, J=16 Гц), 5.66 (1H, d, J=16 Гц), 4.84-4.83 (2H, m), 4.34 (1H, t, J=8.4 Гц), 3.89 (2H, m), 2.78-2.61 (3H, m), 2.33 (3H, s), 1.91-1.87 (1H, m).

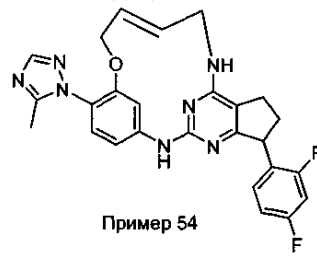
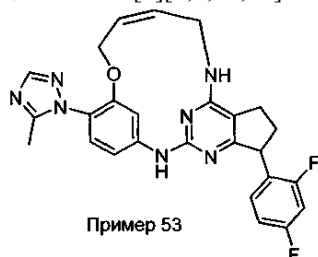
Данные анализа транс(-)-энантиомера (52B): (6 мг, 1,5%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 6,43 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 488,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 52А.

Примеры 53 и 54.

(11Z)-18-(2,4-Дифторфенил)-7-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецин и

(11E)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 2 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона ТаС (0,450 г, 0,873 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,136 г, 0,218 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 95°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH/CHCl₃) с целью удаления металлсодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной SFC [колонка: Chiralcel-OJ-H, 30×250 мм, 5 мкм; 125 мл/мин; 25% MeOH (0,5% DEA) в CO₂; 100 бар (10⁷ Па), 35°C].

Пример 53.

Данные анализа цисэнантиомера I (53A): (13,15 мг, 3,1%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 6,43 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 488,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.79 (1H, s), 9.77 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.57 (1H, m), 7.22-7.01 (4H, m), 6.69-6.66 (1H, m), 5.61 (2H, m), 5.14 (1H, m), 4.56-4.35 (3H, m), 3.52 (1H, m), 2.79-2.66 (3H, m), 2.23 (3H, s), 1.91 (1H, m).

Данные анализа цисэнантиомера II (53B): (18 мг, 4,2%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 5,61 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 488,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 53A.

Пример 54.

Данные анализа транс-(+)-энантиомера (54A): (12 мг, 2,8%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 3,3 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 488,2$.

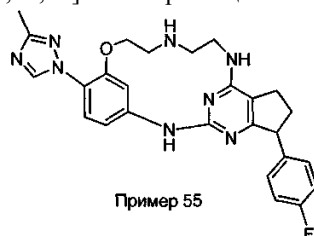
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д.: 9.34 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.24-7.16 (3H, m), 7.15-7.00 (2H, m), 6.63-6.30 (1H, dd, $J=2, 8.8$ Гц), 5.99 (1H, d, $J=10$ Гц), 5.63 (1H, d, $J=10$ Гц), 4.77 (1H, m), 4.35 (1H, t, $J=8$ Гц), 3.89 (1H, m), 2.79-2.76 (1H, m), 2.67-2.57 (2H, m), 2.50 (3H, s), 1.94-1.90 (1H, m).

Данные анализа транс-(-)-энантиомера (54B): (18 мг, 4,2%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 4,23 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 488,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$): идентичен спектру антипода 54A.

Пример 55.

19-(4-Фторфенил)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10H-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазаациклооктадецин



Пример 55

Охлажденный до 0°C раствор синтона ScJ (0,1 г, 0,191 ммоль) в NMP (1 мл) вносили в круглодонную колбу и обрабатывали концентрированной H_2SO_4 (0,1 мл). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл) и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Этилацетатный слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% метанол в хлороформе). Энантиомеры разделяли с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralpak AD-H (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (50:50)].

Пример 55.

Данные анализа энантиомера I (55A): (0,01 г, 11%) белого твердого вещества. Время удерживания: 17,69 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 487,2$.

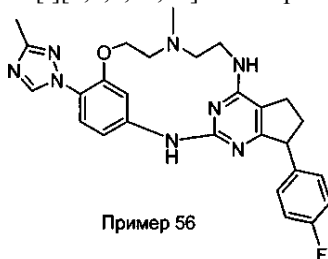
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.57 (1H, s), 8.47 (1H, s), 7.51-7.49 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.16-7.12 (2H, m), 7.02-7.00 (2H, m), 6.44-6.42 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 4.81 (1H, br s), 4.32-4.28 (2H, t, $J=7.8$ Гц), 4.18-4.15 (1H, m), 3.67-3.65 (2H, m), 3.21-3.18 (2H, m), 3.11-3.07 (2H, m), 2.65-2.62 (3H, m), 2.47 (3H, s), 2.01-1.98 (1H, m).

Данные анализа энантиомера II (55B): (0,011 г, 12%) белого твердого вещества. Время удерживания: 6,00 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 487,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 55A.

Пример 56.

19-(4-Фторфенил)-12-метил-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10H-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазаациклооктадецин



Пример 56

Охлажденный до 0°C раствор синтона SdJ (0,15 г, 0,279 ммоль) в NMP (1,5 мл) вносили в круглодонную колбу и обрабатывали концентрированной H₂SO₄ (0,15 мл). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл) и обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Этилацетатный слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (12 г), 10% MeOH в CHCl₃). Энантиомеры разделяли с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiral OD-H (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (70:30)].

Пример 56.

Данные анализа (+)-энантиомера (56A): (0,018 г, 13%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 8,81 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 501,0.

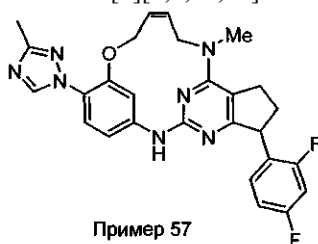
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 8.44 (1H, s), 8.43 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, d, J=8.4 Гц), 7.26-7.12 (2H, m), 7.03-7.00 (2H, m), 6.42-6.39 (1H, d, J=8.8 Гц), 4.3-4.26 (1H, t, J=7.2 Гц), 4.32-4.28 (2H, t, J=7.2 Гц), 4.10-4.06 (1H, t, J=8.4 Гц), 3.67 (2H, br s), 3.35 (3H, s), 3.25-3.22 (2H, m), 3.16-3.08 (4H, m), 2.54-2.48 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.01-1.93 (1H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (56B): (0,016 г, 11,5%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 13,11 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 501,0.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 56A.

Пример 57.

(11Z)-18-(2,4-Дифторфенил)-14-метил-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



В трехгорлую круглодонную колбу объемом 3 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона TbV (0,500 г, 0,945 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,148 г, 0,236 ммоль).

Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 95°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH/CHCl₃) с целью удаления металлсодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной SFC [колонка: Chiralcel-OJ-H, 30×250 мм, 5 мкм; 125 мл/мин; 40% MeOH (0,5% DEA) в CO₂; 100 бар (10⁷ Па), 35°C].

Пример 57.

Данные анализа цис(+)-энантиомера (57A): (65 мг, 13,5%) темно-пепельного твердого вещества. Время удерживания: 6,19 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 502,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 9.47 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.47 (1H, t, J=6.8 Гц), 7.00-6.98 (2H, m), 6.80 (2H, t, J=9.6 Гц), 6.37-6.32 (1H, m), 5.81-5.71 (2H, m), 5.22 (1H, q, J=9.2 Гц), 5.10-5.04 (1H, m), 4.65 (1H, d, J=14 Гц), 4.39 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.25-3.07 (2H, m), 2.58-2.49 (1H, m), 2.47 (3H, s), 1.95-1.88 (1H, m).

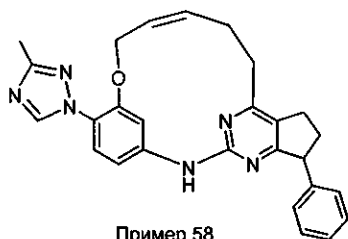
Данные анализа цис(-)-энантиомера (57B): (75 мг, 15%) темно-пепельного твердого вещества. Время удерживания: 2,93 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 502,2.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): идентичен спектру антипода 57A.

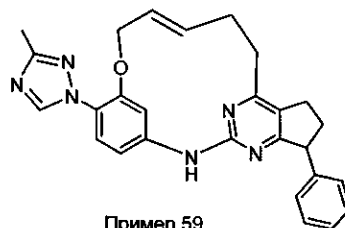
Примеры 58 и 59.

(11Z)-7-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,10,12]оксадиазаациклогептадецин и

(11E)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,10,12]оксадиазаациклогептадецин



Пример 58



Пример 59

В трехгорлую круглодонную колбу объемом 5 л, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили раствор синтона RhB (0,45 г, 0,940 ммоль в 1,2-дихлорэтане (2,5 л). Раствор дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (0,045 г, 0,076 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 18 ч при 100°C в атмосфере азота, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Данную реакцию проводили еще два раза с использованием такого же количества реагентов, и затем всю реакционную смесь объединяли для дальнейшей обработки. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток подвергали флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 50% этилацетат в хлороформе) с целью удаления металлосодержащих и других примесей. Фракции, содержащие желаемое соединение, концентрировали и затем разделяли изомерные компоненты с использованием хиральной обратнофазовой сверхкритической флюидной хроматографии [колонка: Chiralcel OD-H (30×250 мм), 5 мкм; 40 мл/мин; 0,5% DEA в CO₂, давление: 101 бар (1,01·10⁷ Па), 32,7°C].

Пример 58.

Данные анализа цис-(+)-энантиомера (58A): (0,21 г, 16,5%) светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 14,7 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 451,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.75 (1H, s), 9.61 (1H, s), 8.68 (1H, s), 7.33-7.18 (6H, m), 6.72-6.70 (1H, m), 5.69-5.67 (1H, m), 5.47-5.38 (1H, m), 5.12-5.05 (1H, m), 4.73-4.69 (1H, m), 4.29-4.28 (1H, m), 3.24-2.99 (4H, m), 2.86-2.60 (2H, m), 2.32 (3H, m), 2.28-2.02 (2H, m).

Данные анализа цис-(-)-энантиомера (58B): (0,20 г, 15,74%), светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 8,05 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 451,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): идентичен спектру антипода 58A.

Пример 59.

Данные анализа транс-(+)-энантиомера (59A): (0,12 г, 9,44%), светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 10,5 мин. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 451,2.

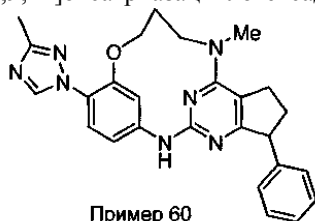
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.65 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.64 (1H, s), 7.33-7.20 (6H, m), 6.71-6.68 (1H, d, J=8.8 Гц), 6.05-5.02 (1H, d, J=16 Гц), 5.65-5.52 (1H, d, J=16 Гц), 4.80-4.79 (2H, m), 4.30-4.26 (1H, t, J=8.4 Гц), 3.01-2.83 (4H, m), 2.68-2.58 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.01-2.00 (1H, m).

Данные анализа транс-(-)-энантиомера (59B): (0,105 г, 8,26%), светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания: 6,8 мин. ЖХ-МС (M+H)⁺ = 451,2.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): идентичен спектру антипода 59A.

Пример 60.

13-Метил-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10H-14,2-(азено)-8,4-(метено) циклопента[g][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин



Пример 60

В двугорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили смесь синтона RiL (0,8 г, 1,633 ммоль), ксантафоса (0,142 г, 0,245 ммоль) и карбоната цезия (0,798 г, 2,449 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли Pd(dba)₃ (0,037 г, 0,163 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 105°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 50% этилацетат в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг) в виде рацемической смеси. Затем энантиомеры разделяли с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralcel OJH (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (60:40)].

Пример 60.

Данные анализа (+)-энантиомера (60A): (0,061 г, 8%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 10,5 мин.

живания: 10,11 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 454,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.84 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.50-7.48 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.33-7.14 (5H, m), 6.62 (1H, br s), 6.51-6.49 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 4.38-4.35 (2H, m), 4.13-4.09 (1H, m), 3.66-3.60 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.16-3.03 (2H, m), 2.54-2.52 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.46-2.30 (2H, m), 1.99-1.98 (1H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (60B): (0,058 г, 7,5%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 8,84 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 454,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): идентичен спектру антипода 60A.

Пример 61.

18-(2,4-Дифторфенил)-14-метил-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 61

Соединение примера 57A (0,045 г, 0,089 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1,6 мл) гидрогенизировали (под давлением H_2 , подаваемого из баллона) в течение 30 мин при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,005 г, 0,022 ммоль), наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали препаративной хиральной SFC [колонок: Chiralcel-OD-H, 30×250 мм, 5 мкм; 125 мл/мин; 40% MeOH (0,5% DEA) в CO_2 ; 100 бар (10^7 Па), 35°C] с получением соединения примера 61A вместе с дециклизованным фенольным соединением. Аналогично восстанавливали соединение примера 57B (55 мг) с получением соединения примера 61B и соответствующего дециклизованного фенольного соединения.

Пример 61.

Данные анализа (+)-энантиомера (61A): (7 мг, 15%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 5,01 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 504,2$.

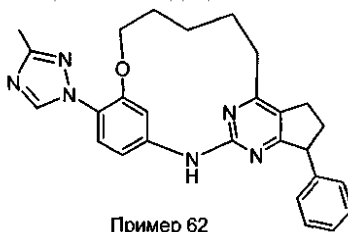
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9.22 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.49-7.47 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.01-6.95 (2H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 6.42-6.40 (1H, m), 4.42-4.33 (3H, m), 3.81 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.22-3.05 (5H, m), 2.62-2.55 (1H, m), 2.47 (3H, s), 2.08-2.01 (3H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (61B): (9 мг, 20%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 4,23 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 504,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): идентичен спектру антипода 61A.

Пример 62.

7-(3-Метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,10,12]оксадиазациклогептадецин



Пример 62

Соединение примера 58A (0,158 г, 0,351 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1, 80 мл) гидрогенизировали (под давлением H_2 , подаваемого из баллона) в течение 40 мин при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,016 г, 0,070 ммоль), наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной нормальнофазовой сверхкритической флюидной хроматографии [колонок: Chiralcel OD-H (30×250 мм), 5 мкм; 30 мл/мин; 0,5% DEA в метаноле в CO_2 , давление: 100 бар (10^7 Па), 31,2°C] с получением соединения примера 62A вместе с дециклизованным фенольным соединением. Аналогично восстанавливали соединение примера 58B (такое же количество) с получением соединения примера 62B и соответствующего дециклизованного фенольного соединения.

Пример 62.

Данные анализа (+)-энантиомера (62A): (0,0583 г, 34,9%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 9,02 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 453,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 8.93 (1H, s), 8.56 (1H, s), 7.53-7.51 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.35-7.16 (5H, m).

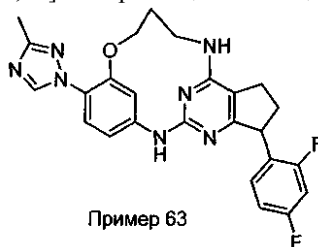
m), 6.45-6.45 (1H, m), 4.39-4.38 (2H, m), 4.27-4.23 (1H, t, $J=8$ Гц), 3.03-2.63 (6H, m), 2.47 (3H, s), 2.13-2.10 (1H, m), 2.02-1.91 (6H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (62B): (45,58 г, 27,9%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 9,02 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 453,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): идентичен спектру антипода 62A.

Пример 63.

17-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10H-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[g][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин



Пример 63

В двугорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили смесь синтона ТеК (0,4 г, 0,781 ммоль), ксантфоса (0,068 г, 0,117 ммоль) и карбоната цезия (0,382 г, 1,172 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли $\text{Pd}(\text{dba})_3$ (0,018 г, 0,078 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 105°C , наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (20 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (24 г), 50% этилацетат в петролейном эфире) с получением желаемого соединения (70 мг) в виде рацемической смеси. Затем энантиомеры разделяли с использованием хиральной нормальнофазовой ЖХВД [колонка: Chiralpak ADH (250×4,6 мм), 5 мкм; 1,0 мл/мин; подвижная фаза: 0,2% DEA в смеси гексан:этанол (80:20)].

Пример 63.

Данные анализа (+)-энантиомера (63A): (0,014 г, 3,7%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 15,56 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 476,2$.

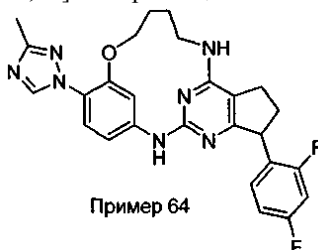
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9.00 (1H, s), 8.57 (1H, s), 7.53-7.51 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 7.05-6.98 (1H, m), 6.83-6.79 (2H, m), 6.66 (1H, br s), 6.55-6.52 (1H, d, $J=8.4$ Гц), 4.78-4.76 (1H, m), 4.46-4.40 (3H, m), 3.62-3.56 (2H, m), 2.69-2.60 (3H, m), 2.47 (3H, s), 2.41-2.38 (2H, m), 1.99-1.98 (1H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (63B): (0,012 г, 3,2%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 12,37 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 476,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): идентичен спектру антипода 63A.

Пример 64.

18-(2,4-Дифторфенил)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин



Пример 64

Соединение примера 51A (0,10 г, 0,205 ммоль) в смеси (MeOH:ТГФ) (1:1,4 мл) гидрогенизировали (под давлением H_2 , подаваемого из баллона) в течение 30 мин при комнатной температуре в присутствии оксида платины (IV) (0,011 г, 0,051 ммоль), наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Затем реакционную смесь дегазировали азотом и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток подвергали хиральной SFC [колонка: Chiralcel-OJ-H, 30×250 мм, 5 мкм; 125 мл/мин; 20% MeOH (0,5% DEA) в CO_2 ; 100 бар (10^7 Па), 35°C] с получением соединения примера 64A вместе с дециклизированным фенольным соединением. Аналогично восстанавливали соединение примера 51B с получением соединения примера 64B и соответствующего дециклизованного фенольного соединения.

Пример 64.

Данные анализа (+)-энантиомера (64A): (15 мг, 15%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 14,93 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 490,2$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д.: 9.28 (1H, s), 8.54 (1H, s), 7.52-7.50 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.00-6.75 (3H, m), 6.44-6.41 (1H, m), 4.85-4.84 (1H, m), 4.42-4.40 (3H, m), 3.58-3.56 (2H, m), 2.75-2.61 (4H, m), 2.47 (3H,

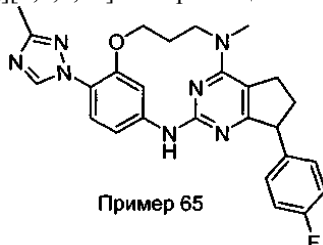
s), 2.08-1.94 (5H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (64B): (16 мг, 16%) коричневого твердого вещества. Время удерживания: 7,18 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 490,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 64A.

Пример 65.

13-Метил-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-17-(4-фторфенил)-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10H-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[g][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецин



В двугорлую круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную обратным холодильником и отводом для подачи азота, вносили смесь синтона SeL (0,600 г, 1,183 ммоль), ксантфоса (0,099 г, 0,176 ммоль) и карбоната цезия (0,776 г, 2,365 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл). Смесь дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,026 г, 0,116 ммоль). Данную реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 110°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ТСХ и ЖХ-МС. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в ДХМ (100 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат концентрировали, и неочищенное соединение очищали путем флэш-хроматографии с использованием оборудования Teledyne Isco (силикагелевая колонка RediSep (40 г), 10% MeOH в $CHCl_3$) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг) в виде рацемической смеси. Затем энантиомеры разделяли с использованием хиральной SFC [колонка: Chiralcel-OD-H, 30×250 мм, 5 мкм; 125 мл/мин; 30% MeOH (0,5% DEA) в CO_2 ; 100 бар (10^7 Па), 35°C].

Пример 65.

Данные анализа (+)-энантиомера (65A): (58 мг, 10,3%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 3,8 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 472,2$.

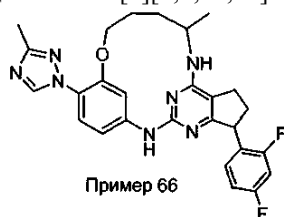
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.82 (1H, s), 8.55 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J=8.8$ Гц), 7.13-6.97 (4H, m), 6.61 (1H, s), 6.50-6.48 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Гц), 4.38-4.34 (2H, m), 4.11-4.07 (1H, m), 3.72-3.50 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.14-3.02 (2H, m), 2.62-2.50 (1H, m), 2.46 (3H, s), 2.34-2.30 (2H, m), 1.95-1.90 (1H, m).

Данные анализа (-)-энантиомера (65B): (57 мг, 10,2%) желтоватого твердого вещества. Время удерживания: 7,66 мин. ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 472,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): идентичен спектру антипода 65A.

Пример 66.

18-(2,4-Дифторфенил)-13-метил-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-3H-15,2-(азено)-4,8-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин

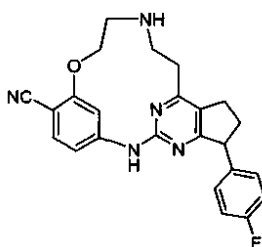


Смесь синтона TgP (0,5 г, 0,926 ммоль), ксантфоса (80 мг, 0,139 ммоль) и карбоната цезия (453 мг, 1,389 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) дегазировали азотом в течение 1 ч и добавляли $Pd(OAc)_2$ (21 мг, 0,093 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 4 ч при 100°C, наблюдая за ходом реакции с использованием ЖХ-МС. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в этилацетате (300 мл) и фильтровали через диатомовую землю (Celite). Фильтрат упаривали при пониженном давлении, и неочищенное соединение очищали с использованием оборудования Teledyne ISCO (колонка 40 г, 2-3% метанол в хлороформе) с получением диастереоизомерной смеси четырех соединений (290 мг). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 504,2$.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ м.д.: 8.82 (1H, s), 8.53 (1H, s), 7.53-7.50 (1H, m), 7.07-6.98 (2H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 6.44-6.41 (1H, m), 4.60 (1H, br m), 4.42-4.39 (2H, m), 4.14-3.93 (2H, m), 2.72-2.62 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.17-2.16 (1H, m), 2.05-1.95 (1H, m), 1.98-1.97 (1H, m), 1.54-1.48 (1H, m), 1.34-1.32 (3H, m).

Пример 67.

18-(4-Фторфенил)-3,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-10H-2,15-(азено)-4,8-(метено)циклопента[h][1,4,10,12]оксатриазациклогептадецин-7-карбонитрил

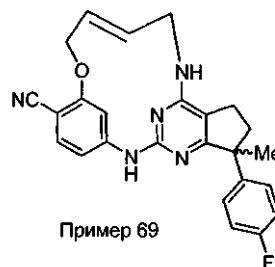
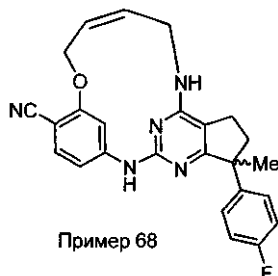


К охлажденному до 0°C раствору синтона ShQ (2 мг, 0,0038 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (0,2 мл). Данную реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток обрабатывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (1 мл), который экстрагировали этилацетатом (2×2 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением соединения примера 67 в виде рацемической смеси. ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 416,2.

Примеры 68 и 69.

(11E)-7-Циано-18-(4-фторфенил)-18-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецина ТФУ-соль и

(11Z)-7-циано-18-(4-фторфенил)-18-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецина ТФУ-соль



К раствору синтона UaD (74 мг, 0,162 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (3249 мкл) добавляли катализатор Ховейды-Граббса II поколения (6,90 мг, 8,12 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при 90°C. Затем реакционную смесь очищали путем препаративной ЖХВД (колонка: HPLC XTerra C18, 30×150 мм; 0-100% А:В в течение 26 мин, 100% В в течение 4 мин (А = вода:MeOH:ТФУ (90:10:0,1); В = MeOH:вода:ТФУ (90:10:0,1))). Подходящие фракции концентрировали под вакуумом.

Пример 68 (цис):

ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 428,1.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 11.97 (1H, s), 7.86 (1H, d, J=1.83 Гц), 7.42 (1H, d, J=8.55 Гц), 7.23-7.31 (3H, m), 6.98-7.07 (2H, m), 6.81 (1H, dd, J=8.24, 1.83 Гц), 5.94 (1H, dt, J=15.87, 5.65 Гц), 5.74-5.84 (2H, m), 4.90 (2H, br. s.), 4.13 (2H, app. br t), 2.76-2.85 (2H, m), 2.60 (1H, ddd, J=13.28, 8.24, 4.73 Гц), 2.33-2.42 (1H, m), 1.84 (3H, s).

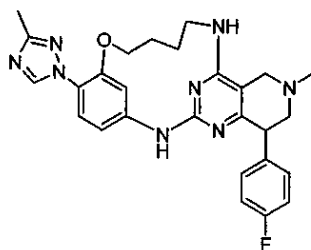
Пример 69 (транс, атропоизомер):

ЖХ-МС: (M+H)⁺ = 428,1.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 11.72-11.83 (1H, d, J=23.2 Гц), 9.34 (1H, dd, J=14.95, 1.83 Гц), 7.38 (1H, dd, J=8.39, 2.90 Гц), 7.21-7.25 (3H, m), 6.96-7.05 (2H, m), 6.81 (1H, ddd, J=8.32, 4.65, 1.98 Гц), 6.23 (1H, t, J=5.34 Гц), 5.77 (1H, q, J=10.88 Гц), 5.59-5.68 (1H, m), 5.04 (1H, ddd, J=14.34, 10.99, 3.97 Гц), 4.69-4.80 (2H, m), 3.82-3.91 (1H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 2.53-2.62 (1H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 1.82 (3H, d, J=7.32 Гц).

Пример 70.

19-(4-Фторфенил)-17-метил-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-11,12,13,14,16,17,18,19-октагидро-10H-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецина (+/-) ТФУ-соль



Раствор N-(4-(5-амино-2-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)бутил)-2-хлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин (35 мг, 0,065 ммоль) в NMP (915 мкл) обрабатывали H₂SO₄ (8,0 мкл, 0,150 ммоль). Данную смесь нагревали в течение 24 ч при 90°C. Неочищенный

продукт очищали путем препаративной ЖХВД с получением указанного в заголовке соединения в виде ТФУ-соли (8,0 мг, выход: 20%).

ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 501,2$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8.95 (s, 1H), 8.83 (br. s., 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.27-7.18 (m, 2H), 6.75 (dd, $J=8.7, 2.3$ Гц, 1H), 4.64 (dd, $J=10.1, 6.2$ Гц, 1H), 4.52 (br. s., 2H), 4.33 (d, $J=15.0$ Гц, 1H), 4.29 - 4.21 (m, 1H), 3.93 (dd, $J=12.4, 5.8$ Гц, 1H), 3.67-3.53 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.51 - 2.37 (m, 3H), 2.09 (br. s., 2H), 2.00 (br. s., 2H).

Соединение примера 70 (+/-) в виде ТФУ-соли (48 мг, 0,078 ммоль) разделяли путем хиральной SFC-хроматографии [препаративная колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм, 5 мкм; 70 мл/мин; 40% MeOH (0,1% DEA) в CO_2 ; 150 бар ($1,5 \cdot 10^7$ Па), 35°C] с получением энантиомеров: соединения примера 70А (5,8 мг, выход: 13,35%) и соединения примера 70В (5,6 мг, выход: 12,89%).

Пример 70А:

ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 501,2$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 9.34 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.29-7.16 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 2H), 6.55 (dd, $J=8.5, 2.3$ Гц, 1H), 4.46 (br. s., 2H), 4.09 (t, $J=6.7$ Гц, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.08 (dd, $J=11.4, 6.0$ Гц, 1H), 2.68 (dd, $J=11.7, 7.9$ Гц, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.05 (br. s., 2H), 2.02-1.85 (m, 2H).

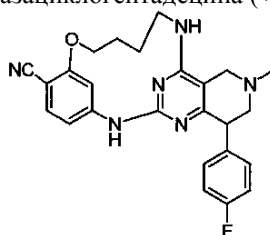
Пример 70В:

ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 501,3$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 9.34 (br. s., 1H), 8.66 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.11-6.96 (m, 2H), 6.55 (dd, $J=8.5, 2.3$ Гц, 1H), 4.46 (br. s., 2H), 4.09 (t, $J=6.7$ Гц, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 3.50-3.42 (m, 1H), 3.42-3.34 (m, 1H), 3.08 (dd, $J=11.8, 5.9$ Гц, 1H), 2.68 (dd, $J=11.7, 8.1$ Гц, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.04 (d, $J=12.7$ Гц, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H).

Пример 71.

7-Циано-19-(4-фторфенил)-17-метил-11,12,13,14,16,17,18,19-октагидро-10Н-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-*h*][1,6,10,12]оксатриазациклопептадецина (+/-) ТФУ соль

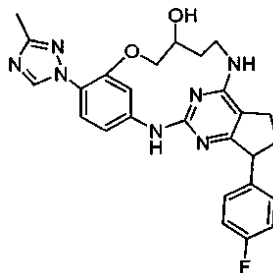


4-Амино-2-(4-((2-хлор-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-4-ил)амино)бутокси)бензонитрил подвергали взаимодействию с H_2SO_4 в NMP, как описано в примере 70, с получением указанного в заголовке соединения в виде бис-ТФУ-соли (выход: 33%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 445,2$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 8.87 (br. s., 1H), 7.47 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.42 - 7.35 (m, 2H), 7.23-7.14 (m, 2H), 6.65 (dd, $J=8.4, 2.0$ Гц, 1H), 4.62 (dd, $J=10.4, 6.6$ Гц, 1H), 4.51 (br. s., 2H), 4.34 (d, $J=14.8$ Гц, 1H), 4.26 (dd, $J=15.0, 1.7$ Гц, 1H), 3.93 (dd, $J=12.1, 5.9$ Гц, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.14-1.90 (m, 4H).

Примеры 72А-Д.

18-(4-Фторфенил)-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклопептадецин-11(3Н)-ол (диастереоизомерная смесь 4 соединений), ТФУ-соль



Смесь 1-(5-амино-2-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)фенокси)-4-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[*d*]пиримидин-4-иламино)бутан-2-ола (250 мг, 0,477 ммоль), $PdOAc_2$ (5,36 мг, 0,024 ммоль), Cs_2CO_3 (311 мг, 0,954 ммоль) и ксантфоса (27,6 мг, 0,048 ммоль) в диоксане (4771 мкл) нагревали в течение 6 ч при 100°C. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ЖХВД с получением 18-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-ил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклопептадецин-11(3Н)-ола (диастереоизомер-

ной смеси 4 соединений) в виде ТФУ-соли (170 мг, выход: 24,42%). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 488,3$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 9.03 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.18-7.07 (m, 2H), 6.85-6.77 (m, 1H), 4.65 (d, $J=13.4$ Гц, 1H), 4.56-4.46 (m, 1H), 4.39-4.23 (m, 2H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.65-3.52 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.51-2.43 (m, 3H), 2.22-2.07 (m, 3H).

18-(4-Фторфенил)-7-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин-11(3H)-ол (диастереоизомерную смесь 4 соединений) в виде ТФУ-соли (170 мг, 0,283 ммоль) разделяли путем хиральной SFC-хроматографии [препаративная колонка: Chiralpak AD-H, 20×250 мм, 5 мкм; 45 мл/мин; 35% MeOH (0,1% DEA) в CO_2 ; 150 бар ($1,5 \cdot 10^7$ Па), 35°C] с получением соединения примера 72A (29 мг, выход: 18,94%), соединения примера 72B (27 мг, выход: 17,64%), соединения примера 72C (33 мг, выход: 21,56%) и соединения примера 72D (28 мг, выход: 18,29%).

Пример 72A:

ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 488,3$.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 9.21 (br. s., 1H), 8.77-8.72 (m, 1H), 7.42 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.19-7.12 (m, 2H), 7.05-6.96 (m, 2H), 6.59 (dd, $J=8.5, 2.3$ Гц, 1H), 4.56 (d, $J=13.1$ Гц, 1H), 4.36 (br. s., 1H), 4.26-4.16 (m, 1H), 4.10 (t, $J=7.9$ Гц, 1H), 3.71 (br. s., 1H), 3.50-3.39 (m, 1H), 2.82-2.52 (m, 3H), 2.47-2.36 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 3H).

Пример 72B:

ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 488,3$.

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ : 9.15 (br. s., 1H), 8.74 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.61 (dd, $J=8.5, 2.1$ Гц, 1H), 4.60 (d, $J=12.5$ Гц, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 4.16 (t, $J=7.9$ Гц, 1H), 3.75 (br. s., 1H), 3.59-3.45 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 1H), 2.74-2.53 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.14 (br. s., 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.04-1.90 (m, 1H).

Пример 72C:

ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 488,3$.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 9.14 (br. s., 1H), 8.75 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.08-6.95 (m, 2H), 6.61 (dd, $J=8.7, 2.1$ Гц, 1H), 4.60 (d, $J=12.3$ Гц, 1H), 4.41 (br. s., 1H), 4.27-4.19 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.57-3.43 (m, 1H), 2.84-2.55 (m, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.16-1.89 (m, 3H).

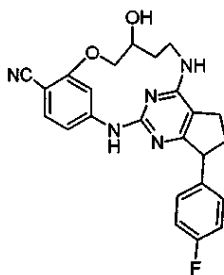
Пример 72D:

ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 488,3$.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 9.24 (br. s., 1H), 8.76 (s, 1H), 7.44 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.25-7.13 (m, 2H), 7.10-6.98 (m, 2H), 6.62 (dd, $J=8.7, 2.1$ Гц, 1H), 4.70-4.55 (m, 1H), 4.40 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 4.30-4.19 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 1H), 3.82-3.68 (m, 1H), 3.53-3.43 (m, 1H), 2.87-2.73 (m, 1H), 2.73-2.52 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.23-1.93 (m, 3H).

Примеры 73A-D.

7-Циано-18-(4-фторфенил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин-11(3H)-ол (диастереоизомерная смесь 4 соединений), ТФУ-соль



4-Амино-2-(4-(2-хлор-7-(4-фторфенил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-иламино)-2-гидроксibuтокс)бензонитрила ТФУ-соль подвергали взаимодействию с $Pd(OAc)_2$, CS_2CO_3 и ксантфосом в диоксане, как описано в примере 72, с получением 7-циано-18-(4-фторфенил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин-11(3H)-ола ТФУ-соли (диастереоизомерной смеси 4 соединений). ЖХ-МС: $(M+H)^+ = 432,2$.

1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ : 8.47 (br. s., 1H), 7.55 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.36-7.24 (m, 2H), 7.19-7.07 (m, 2H), 6.81-6.69 (m, 1H), 4.64 (d, $J=10.8$ Гц, 1H), 4.56-4.43 (m, 1H), 4.43-4.30 (m, 1H), 4.24 (br. s., 1H), 3.78 (d, $J=12.5$ Гц, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 2.99-2.86 (m, 1H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.30-2.04 (m, 3H).

7-Циано-18-(4-фторфенил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецин-11(3H)-ол (диастереоизомерную смесь 4 соединений) в виде ТФУ-соли (100 мг, 0,232 ммоль) разделяли путем хиральной ЖХВД [препаративная колонка: Chiralpak AD-H, 30×250 мм, 5 мкм; 70 мл/мин; 35% MeOH (0,1% DEA) в CO_2 ; 130 бар ($1,3 \cdot 10^7$ Па), 35°C] с получением соединения примера 73A (16 мг, выход: 14,40%), смеси соединений примера

73В и примера 73С и соединения примера 73D (17 мг, выход: 13,50%). Смесь соединений примера 73В и примера 73С разделяли путем хиральной ЖХВД [препаративная колонка: Chiralcel OJ-H, 30×250 мм, 5 мкм; 70 мл/мин; 35% MeOH (0,1% DEA) в CO₂; 150 бар (1,5·10⁷ Па), 35°C] с получением соединения примера 73В (17 мг, выход: 15,30%) и соединения примера 73С (14 мг, выход: 12,60%).

Пример 73А:

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ = 432,2.

¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 9.23 (br. s., 1H), 7.42-7.31 (m, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 7.09-6.94 (m, 2H), 6.56 (dd, J=8.5, 1.8 Гц, 1H), 4.61 (d, J=11.6 Гц, 1H), 4.44-4.22 (m, 2H), 4.22-4.09 (m, 1H), 3.85-3.68 (m, 1H), 3.57-3.42 (m, 1H), 2.83-2.59 (m, 3H), 2.11 (d, J=14.3 Гц, 2H), 2.07-1.91 (m, 1H).

Пример 73В:

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ = 432,2.

¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 9.11 (br. s., 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 7.06-6.91 (m, 2H), 6.54 (dd, J=8.2, 1.8 Гц, 1H), 4.59 (d, J=11.3 Гц, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 4.30-4.13 (m, 2H), 3.74 (br. s., 1H), 3.55-3.43 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 2.08-1.87 (m, 1H).

Пример 73С:

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ = 432,1.

¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 9.11 (br. s., 1H), 7.36 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.24-7.12 (m, 2H), 7.08-6.93 (m, 2H), 6.55 (dd, J=8.5, 1.8 Гц, 1H), 4.60 (d, J=11.9 Гц, 1H), 4.35 (br. s., 1H), 4.27 (d, J=13.1 Гц, 1H), 4.17 (t, J=7.9 Гц, 1H), 3.74 (br. s., 1H), 3.58-3.42 (m, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.76-2.55 (m, 2H), 2.13 (br. s., 2H), 2.07-1.93 (m, 1H).

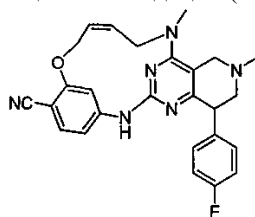
Пример 73D:

ЖХ-МС: (М+Н)⁺ = 432,2.

¹Н ЯМР (500 МГц, метанол-d₄) δ: 9.22 (br. s., 1H), 7.36 (d, J=8.2 Гц, 1H), 7.24-7.11 (m, 2H), 7.10-6.92 (m, 2H), 6.56 (dd, J=8.2, 1.8 Гц, 1H), 4.61 (d, J=12.2 Гц, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 4.16 (t, J=7.8 Гц, 1H), 3.76 (br. s., 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.75-2.58 (m, 2H), 2.11 (d, J=14.6 Гц, 2H), 2.04-1.93 (m, 1H).

Пример 74.

(11Z)-14,17-Диметил-7-циано-19-(4-фторфенил)-13,14,16,17,18,19-гексагидро-10Н-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-*h*][1,6,10,12]оксатриазациклопептадецин (+/-)



Смесь 4-((4-(аллил(метил)амино)-8-(4-фторфенил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-*d*]пиримидин-2-ил)амино)-2-(аллилокси)бензонитрила, ТФУ (135 мг, 0,226 ммоль) и катализатора Ховейды-Граббса II поколения (42,5 мг, 0,068 ммоль) в DCE (дихлорэтане) (75,3 мл) нагревали при 90°C в течение ночи. Неочищенный продукт очищали путем препаративной ЖХВД с получением (11Z)-14,17-диметил-7-циано-19-(4-фторфенил)-13,14,16,17,18,19-гексагидро-10Н-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-*h*][1,6,10,12]оксатриазациклопептадецина (+/-) (6 мг, выход: 4,95%). ЖХ-МС: (М+Н)⁺ = 457,6.

¹Н ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ: 9.39 (d, J=1.8 Гц, 1H), 7.34-7.25 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 1H), 7.15-7.08 (m, 2H), 7.07-6.92 (m, 2H), 6.25 (d, J=8.2 Гц, 1H), 5.97-5.84 (m, 1H), 5.84-5.62 (m, 1H), 5.14-4.95 (m, 2H), 4.84-4.69 (m, 1H), 4.51 (m, 0.5H), 4.20-4.13 (m, 0.5H), 3.71-3.49 (m, 2H), 3.31 (d, J=4.0 Гц, 3H), 3.17 (ddd, J=11.8, 7.0, 2.1 Гц, 1H), 2.90 (m, 0.5H), 2.71 (m, 0.5H), 2.40 (s, 3H).

Биологические методики

Клеточный анализ ингибирования продукции Аβ1-40 и Аβ1-42.

Клетки Н4, стабильно трансфицированные APP751, содержащим мутацию Swedish (H4 APP751 SWE клон 8.20, разработан в BMS), поддерживали в логарифмической фазе роста, пересекая 1:20 часть культуры один раз в две недели. Для определения ИК₅₀ (концентрации, обеспечивающей 50%-е ингибирование) по 30 мкл культуры (1,5×10⁴ клеток на лунку) в DMEM среде, содержащей 0,0125% БСА (Sigma A8412), переносили прямо 384-луночные планшеты (Costar 3709), в которые предварительно добавляли соединение в объеме 0,1 мкл из последовательных разбавлений в ДМСО. После инкубации в течение 19 ч при 37°C в атмосфере 5% CO₂ планшеты центрифугировали в течение непродолжительного времени (1000 об/мин, 5 мин). Для измерения Аβ40 из каждой лунки аликвоты объемом 10 мкл переносили в другой аналитический планшет (Costar 3709). В аналитический планшет добавляли свежеприготовленные коктейли антител, полученные путем разбавления препаратов антител в 40 мМ Трис-НСl (рН 7,4), содержащем 0,2% БСА. Для измерения Аβ42 антител, специфичное в отношении Аβ42-неоэпитопа (конъюгат антитела 565, разработанного в BMS, с реагентом Уоллеса (Perkin Elmer)), смешивали с антителом, специфичным в отношении N-концевой последовательности Аβ-пептида (конъюгат антитела

26D6, разработанного в SIBIA, с реагентом APC (Perkin Elmer)), и по 20 мкл данной смеси добавляли в каждую лунку планшета с инкубированными клетками (конечная концентрации антитела 565 составляла 0,8 нг на лунку, конечная концентрации антитела 26D6 - 75 нг на лунку). Для измерения Аβ40 антитело, специфичное в отношении Аβ40-неоэпитопа (конъюгат антитела TSD, разработанного в BMS, с реагентом Уоллеса (Perkin Elmer)), смешивали с описанным выше конъюгатом антитела 26D6, и по 20 мкл данной смеси добавляли к аликвотам объемом 10 мл, которые предварительно отбирали из планшетов с клетками (конечная концентрации антитела TSD составляла 1,6 нг на лунку, конечная концентрации антитела 26D6 - 7,5 нг на лунку). Аналитические планшеты с антителами запечатывали алюминиевой фольгой и инкубировали в течение ночи при 4°C. Сигнал регистрировали с помощью счетчика Viewlux counter (Perkin Elmer), и значения ИК₅₀ определяли методом подгонки кривой с использованием Curve-Master (пакет программ для анализа данных на основе Excel Fit).

Активность типичных соединений согласно настоящему изобретению в отношении клеточного Аβ42 оценивали по ингибирующей концентрации (ИК₅₀) с использованием клеток H4 APP751 SWE, клон 8.20 (см. таблицу).

Пример	Уровень активности ^a	Пример	Уровень активности ^a
1A	3,9	1B	++
2A	++	2B	15
3A	+++	3B	++
4A	+++	4B	++
5A	+++	5B	++
6A	3,6	6B	++
7A	8,8	7B	+
8A	+++	8B	+++
9A	+++	9B	17
10A	++	10B	++
11A	3,8	11B	++
12A	+++	12B	++
13A	+++	13B	26
14A	+++	14B	++
15A	+++	15B	23
16A	+++	16B	++
17A	5,6	17B	++
18A	+++	18B	47
19A	+++	19B	++
20A	+++	20B	11
21A	7,8	21B	++
22A	++	22B	++
23A	++	23B	++
24A	+++	24B	43
25A	++	25B	53

26A	++	26B	+
27A	++	27B	+
28A	13	28B	+
29A	+++	29B	+
30A	++	30B	++
31A	++	31B	31
32A	++	32B	+
33A	++	33B	37
34A	21	34B	160
35A	++	35B	140
36A	+	37B	++
38A	+	38B	+
39A	4,0	39B	++
40A	+++	40B	25
41A	++	41B	++
42A	6,6	42B	++
43A	+++	43B	53
44A	+++	44B	30
45A	++	45B	++
46A	+	46B	+
47A	5,6	47B	++
48A	+++	48B	88
49A	+++	49B	++
50A	+++	50B	++
51A	+++	51B	++
52A	11	52B	++
53A	+++	53B	17
54A	+++	54B	++
55A	++	55B	++
56A	++	56B	++
57A	5,5	57B	++
58A	+++	58B	24
59A	+++	59B	32
60A	++	60B	++
61A	4,1	61B	++
62A	+++	62B	22
63A	+++	63B	25
64A	5,3	64B	++
65A	++	65B	++
68	160	69	120
70A	++	70B	+++
71	++	74	++
72A	+++	72B	+++
72C	+++	72D	+++
73A	++	74B	10
73C	++	74D	+++

^a Активность соединений в отношении клеточного A β 42 оценивали по ингибирующей концентрации (ИК₅₀) с использованием клеток H4 APP751 SWE, клон 8.20

+++ = < 0,010 мкМ

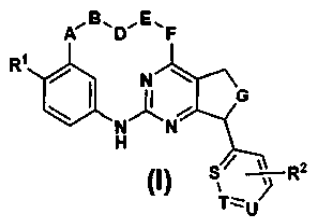
++ = 0,010 - 0,100 мкМ

+ = 0,100 - 1,0 мкМ

Специалисту в данной области техники очевидно, что настоящее изобретение не ограничено приведенными выше иллюстративными примерами и что возможны другие варианты осуществления изобретения в пределах сущности изобретения. Поэтому желательно, чтобы примеры рассматривались исключительно как иллюстративные и не ограничивающие изобретение, при этом изобретение следует рассматривать со ссылкой на прилагаемую формулу изобретения, а не на вышеописанные примеры, и поэтому предполагается, что изобретение включает все варианты в пределах сущности и объема формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



включая его фармацевтически приемлемые соли, где

R¹ представляет собой нитрильную группу или представляет собой гетероароматическое кольцо, выбранное из имидазола и триазола, где указанное гетероароматическое кольцо необязательно имеет в качестве заместителей одну или две группы, выбранные из атома галогена, галоген-C₁₋₆алкила, гидроксила, amino, C₁₋₆алкокси и C₁₋₆алкила;

A выбран из O и CH₂ или представляет собой связь;

B-D-E представляет собой -CH₂-CH=CH-CH₂- (цис), -CH₂-CH=CH-CH₂- (транс), -(CH₂)₃-, -(CH₂)₄-, -CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(R³)-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-;

F выбран из O и NR³ или представляет собой связь;

G выбран из -CH₂-, -CH₂-CH₂-, NR³ и -N(R³)-CH₂-;

S, T и U независимо выбраны из атома углерода и атома азота, при условии, что не более чем один из S, T и U представляет собой атом азота;

R² необязательно представляет собой одну, две или три группы, выбранные из атома галогена, C₁₋₄алкокси, OCF₃, C₁₋₄алкила, CN;

R³ независимо представляет собой C₁₋₄алкил или атом водорода.

2. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой имидазол, который имеет в качестве заместителя группу галогена.

3. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой триазол, содержащее три атома азота, который имеет в качестве заместителя метильную группу.

4. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой -CN.

5. Соединение по п.1, где A представляет собой атом кислорода.

6. Соединение по п.1, где F представляет собой NH, NMe или NEt.

7. Соединение по п.1, где B-D-E представляет собой -CH₂-CH=CH-CH₂- (цис), -CH₂-CH=CH-CH₂- (транс), -(CH₂)₃- или -(CH₂)₄-.

8. Соединение по п.1, где B-D-E представляет собой -CH₂-CH(OH)-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-CH(OH)-CH₂-, -CH₂-CH₂-N(R³)-CH₂-CH₂- или -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-.

9. Соединение по п.1, где G представляет собой -CH₂-, -CH₂-CH₂- или -N(R³)-CH₂-.

10. Соединение, которое выбрано из группы, состоящей из

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-19-фенил-3,10,13,14,15,17,18,19-октагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*j*][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецина;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-19-фенил-3,10,13,14,15,17,18,19-октагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*j*][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецина;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-19-фенил-3,10,13,14,15,17,18,19-октагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*j*][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецина;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-19-фенил-10,11,13,14,15,17,18,19-октагидро-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]диоксатриазациклооктадецина;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецина;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-13-метил-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецина;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-19-фенил-3,10,11,12,13,14,15,17,18,19-декагидро-2,16-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*j*][1,7,9,13]оксатриазациклооктадецина;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-14-метил-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазациклогептадецина;

(11*E*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазациклогептадецина;

(11*Z*)-7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-(4-хлор-1*H*-имидазол-1-ил)-17-(2,4-дифторфенил)-13-метил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецина;

(11*Z*)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*E*)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-циано-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*Z*)-7-циано-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*E*)-7-циано-18-(2,4-дифторфенил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-циано-19-(4-фторфенил)-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10*H*-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазациклооктадецина;

7-циано-19-(4-фторфенил)-12-метил-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10*H*-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазациклооктадецина;

(11*Z*)-7-циано-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*Z*)-7-циано-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*E*)-7-циано-14-метил-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-циано-13-метил-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецина;

7-циано-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-циано-17-(2,4-дифторфенил)-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецина;

7-циано-14-метил-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-циано-17-(2,4-дифторфенил)-13-метил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецина;
 (11*Z*)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазаациклогептадецина;
 (11*E*)-7-циано-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазаациклогептадецина;
 7-циано-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазаациклогептадецина;
 (11*Z*)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;
 (11*E*)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;
 (11*Z*)-14-метил-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;
 (11*Z*)-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;
 (11*E*)-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;
 (11*Z*)-14-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;
 (11*Z*)-18-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;
 (11*E*)-18-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина,
 14-метил-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина,
 7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина,
 14-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина,
 (11*Z*)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина,
 (11*E*)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина,
 (11*Z*)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина,
 (11*E*)-18-(2,4-дифторфенил)-7-(5-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина,
 19-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10*H*-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазаациклооктадецина,
 19-(4-фторфенил)-12-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-11,12,13,14,15,17,18,19-октагидро-10*H*-16,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*i*][1,4,7,11,13]оксатетраазаациклооктадецина,
 (11*Z*)-18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина,

(11*Z*)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазаазициклогептадецина;

(11*E*)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазаазициклогептадецина;

13-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-17-фенил-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецина;

18-(2,4-дифторфенил)-14-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-18-фенил-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,10,12]оксадиазаазициклогептадецина;

17-(2,4-дифторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецина;

18-(2,4-дифторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

13-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-17-(4-фторфенил)-11,12,13,15,16,17-гексагидро-10*H*-14,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*g*][1,5,9,11]оксатриазациклогексадецина;

18-(2,4-дифторфенил)-13-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-3*H*-15,2-(азено)-4,8-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

18-(4-фторфенил)-3,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-10*H*-2,15-(азено)-4,8-(метено)циклопента[*h*][1,4,10,12]оксатриазациклогептадецин-7-карбонитрила;

(11*E*)-7-циано-18-(4-фторфенил)-18-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

(11*Z*)-7-циано-18-(4-фторфенил)-18-метил-10,13,14,16,17,18-гексагидро-15,2-(азено)-8,4-(метено)циклопента[*h*][1,6,10,12]оксатриазациклогептадецина;

19-(4-фторфенил)-17-метил-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
11,12,13,14,16,17,18,19-октагидро-10*H*-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-
h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецина;

7-циано-19-(4-фторфенил)-17-метил-11,12,13,14,16,17,18,19-октагидро-
10*H*-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-
h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецина;

18-(4-фторфенил)-7-(3-метил-1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)-
10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-8,4-
(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецин-11(3*H*)-ола;

7-циано-18-(4-фторфенил)-10,11,12,13,14,16,17,18-октагидро-15,2-(азено)-
8,4-(метено)циклопента[h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецин-11(3*H*)-ола и

(11*Z*)-14,17-диметил-7-циано-19-(4-фторфенил)-13,14,16,17,18,19-
гексагидро-10*H*-15,2-(азено)-8,4-(метено)пиридо[3,4-
h][1,6,10,12]оксатриазациклопентадецина; или

его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция для лечения расстройств, чувствительных к уменьшению продукции β-амилоидного пептида, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

12. Фармацевтическая композиция для лечения расстройств, чувствительных к уменьшению продукции β-амилоидного пептида, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.10 в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2