УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112770** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 311/94 (2006.01)
C07D 405/02 (2006.01)
C07D 491/048 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/335 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **a 2013 14219**

(22) Дата подання заявки: **07.05.2012**

(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **25.10.2016**

(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **61/483,257, 61/559,856**

(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **06.05.2011, 15.11.2011**

(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **US, US**

(41) Публікація відомостей про заявку: **10.04.2014, Бюл.№ 7**

(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **25.10.2016, Бюл.№ 20**

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору PCT **PCT/US2012/036789, 07.05.2012**

(72) Винахідник(и):
Крамп Сюзан Мері (GB),
Дайк Хейзел Джоан (GB),
Паллін Томас Девід (GB),
Захлер Роберт (US)

(73) Власник(и):
ЗАФДЖЕН ІНК.,
One Broadway, 8th Floor, Cambridge, MA 02142, United States of America (US)

(74) Представник:
Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115

(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2004/167128 A1, 26.08.2004
US 2004/157836 A1, 12.08.2004
US 2004/068012 A1, 08.04.2004
WO 2010/065883 A2, 10.06.2010
WO 2012/012642 A1, 26.01.2012
WANG G.T. ET AL., "Lead optimization of methionine aminopeptidase-2- (MetAP2) inhibitors containing sulfonamides of 5,6-disubstituted anthranilic acids.", BIOORGANIC AND MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 17, 25 February 2007 (2007.02.25), page 2817-2822

UA 112770 C2

(54) ЧАСТКОВО НАСИЧЕНІ ТРИЦИКЛІЧНІ СПОЛУКИ ТА СПОСОБИ ЇХ ОТРИМАННЯ І ЗАСТОСУВАННЯ

(57) Реферат:

В даному винаході представлені трициклічні сполуки і їх застосування при лікуванні медичних розладів, таких як ожиріння. Представлені фармацевтичні композиції і способи одержання різних трициклічних сполук. Мається на увазі, що вказані сполуки мають активність проти метіонінамінопептидази 2.

ПЕРЕХРЕСНЕ ПОСИЛАННЯ НА СПОРІДНЕНІ ЗАЯВКИ

[0001] Дана заявка заявляє пріоритет попередньої заявки на патент США 61/559856, поданої 15 листопада 2011 року, і попередньої заявки на патент США 61/483257, поданої 6 травня 2011 року, які включені до цього документу шляхом посилань в повному обсязі.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[0002] Описано, що у всьому світі понад 1,1 мільярда людей страждають надмірною вагою. За оцінками лише в Сполучених Штатах Америки до ожиріння схильними є більше 90 мільйонів людей. Двадцять п'ять відсотків населення Сполучених Штатів Америки у віці більше двадцяти років вважаються хворими на клінічне ожиріння. Тоді як надмірна вага або ожиріння являють собою проблеми (наприклад, обмеження рухливості, дискомфорт в тісному просторі, такому як крісла в театрі або літаку, соціальні труднощі і так далі), ці стани, зокрема, клінічне ожиріння, погіршують інші аспекти здоров'я, тобто захворювання і інші несприятливі проблеми із здоров'ям, пов'язані, поглиблені або обумовлені надмірною вагою або ожирінням. Щорічна оцінка смертності через захворювання, пов'язані з ожирінням, в Сполучених Штатах Америки складає вище 300000 випадків (O'Brien et al. Amer J Surgery (2002) 184:4S-8S; і Hill et al. (1998) Science, 280:1371).

[0003] Медикаментозного лікування надмірної ваги або ожиріння не існує. Було показано, що традиційні фармацевтичні препарати для лікування пацієнтів з надмірною вагою або ожирінням, такі як серотонін-норадренергічні інгібітори зворотного захоплення, норадренергічні інгібітори зворотного захоплення, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори кишкової ліпази або хірургічні способи, такі як ушивання шлунку або бандажування шлунку, забезпечують мінімальну нетривку перевагу або значні швидкості рецидиву, і додатково було показано, що вони володіють несприятливими побічними ефектами для пацієнтів.

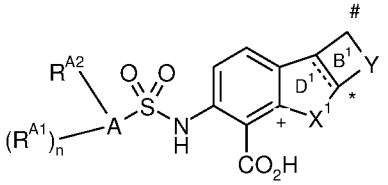
[0004] MetAP2 кодує білок, який принаймні частково діє, ферментативним шляхом видаляючи амінокінцевий метіоніновий залишок в деяких нещодавно трансльованих білків, таких як гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа (Warder et al. (2008) J Proteome Res 7:4807). Підвищена експресія гену MetAP2 історично пов'язана з різними формами раку. Були визначені молекули, що інгібують ферментативну активність MetAP2, і вони були досліджені щодо їх придатності для лікування різних типів пухлин (Wang et al. (2003) Cancer Res. 63:7861) та інфекційних захворювань, таких як мікроспоридіоз, лейшманіоз і малярія (Zhang et al. (2002) J. Biomed. Sci. 9:34). Крім того, інгібування активності MetAP2 у тварин з ожирінням і діабетом опасистих призводить до зниження ваги тіла, частково за рахунок підсилення окислення жиру і частково за рахунок зменшення споживання їжі (Rupnick et al. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99:10730).

[0005] Такі інгібітори MetAP2 можуть застосовуватись також для пацієнтів з надмірним ожирінням і станами, пов'язаними з ожирінням, включаючи діабет 2 типу, ожиріння печінки та серцево-судинні захворювання (наприклад, за рахунок покращення резистентності до інсуліну, зменшення вмісту ліпідів в печінці і зниження навантаження на серце). Відповідно, сполуки, здатні модулювати MetAP2, необхідно направити на лікування ожиріння і пов'язаних захворювань, а також інших недугів, позитивно реагуючих на лікування модулятором MetAP2.

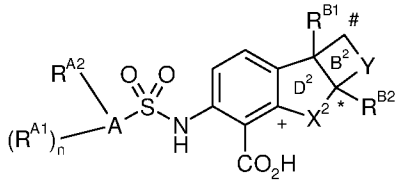
КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[0006] В даному винаході представлені, наприклад, сполуки, що можуть бути модуляторами MetAP2, та їх застосування як лікарських засобів, способи їх одержання, і фармацевтичні композиції, що містять їх як єдиний активний інгредієнт або в комбінації з іншими агентами, а також представлене їх застосування як лікарських засобів та/або у виробництві лікарських засобів для інгібування активності MetAP2 у теплокровних тварин, таких як людина. Зокрема, даний винахід належить до сполук, які застосовують для лікування ожиріння, діабету 2 типу та інших пов'язаних з ожирінням станів. Також представленими є фармацевтичні композиції, що містять принаймні одну описану сполуку та фармацевтично прийнятний носій.

[0007] В одному варіанті здійснення, в даному документі передбачені сполуки загальної формули I і II:



Формула I або



Формула II

або їх фармацевтично прийнятні солі, стереоізомери, складні ефіри та проліки, при цьому A, B^1, B^2, D^1, D^2, R^{A1}, R^{A2}, R^{B1}, R^{B2}, Y, X^1, X^2 і n є такими, як описано в даному документі.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС

[0008] Далі будуть конкретно роз'яснені особливості та інші деталі даного опису. Перед подальшим описом даного винаходу тут надані деякі терміни, що використовуються в описі, прикладах та прикладеній формулі винаходу. Ці визначення слід читати в контексті решти опису і так, як це розуміють фахівці в даній галузі. Якщо не вказано інше, то всі технічні і наукові терміни, що використовуються в даному документі, мають ті ж значення, які зазвичай розуміються фахівцями в даній галузі.

Визначення

[0009] "Лікування" включає будь-який ефект, наприклад, ослаблення, зменшення, модулювання або виключення, який приводить до покращеного стану, захворювання, розладу тощо.

[0010] Термін "алкеніл", який застосований в даному документі, належить до ненасиченого нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводню, що має принаймні один подвійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Приклади ілюстративних алкенілових груп включають, нерозгалужену або розгалужену групу з 2-6 або 3-4 вуглецевих атомів, що згадується в даному документі як С2-6алкеніл і С3-4алкеніл, але не обмежуються ними. Приклади ілюстративних алкенілових груп включають аліл, бутеніл, пентеніл і так далі, але не обмежуються ними.

[0011] Термін "алкокси", який застосований в даному документі, належить до нерозгалуженої або розгалуженої алкілової групи, приєднаної до кисню (алкіл-О-). Ілюстративні алкокси-групи включають алкокси-групи з 1-6 або 2-6 вуглецевих атомів, згадуваних в даному документі як С1-6алкокси і С2-6алкокси, відповідно, але не обмежуються ними. Ілюстративні алкокси-групи включають метокси, етокси, ізопропокси і так далі, але не обмежуються ними.

[0012] Термін "алкоксіалкіл", який застосований в даному документі, належить до нерозгалуженої або розгалуженої алкілової групи, приєднаної до кисню, приєднаного до іншої нерозгалуженої або розгалуженої алкілової групи (алкіл-О-алкіл-). Ілюстративні алкоксіалкілові групи включають алкоксіалкілові групи, в яких кожна з алкілових груп незалежно містить 1-6 вуглецивих атоми, згадуваних в даному документі як С1-6алкокси-С1-6алкіл, але не обмежуються ними. Ілюстративні алкоксіалкілові групи включають метоксиметил, 2-метоксіетил, 1-метоксіетил, 2-метоксипропіл, етоксиметил, 2-ізопропоксіетил і так далі, але не обмежуються ними.

[0013] Термін "алкоксикарбоніл", який застосований в даному документі, належить до нерозгалуженої або розгалуженої алкілової групи, приєднаної до кисню, приєднаного до карбонільної групи (алкіл-О-С(О)-). Ілюстративні алкоксикарбонільні групи включають алкоксикарбонільні групи з 1-6 вуглецевих атомів, згадуваних в даному документі як С1-6алкоксикарбоніл, але не обмежуються ними. Ілюстративні алкоксикарбонільні групи включають метоксикарбоніл, етоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл і так далі, але не обмежуються ними.

[0014] Термін "алкенілокси", який застосований в даному документі, належить до нерозгалуженої або розгалуженої алкенілової групи, приєднаної до кисню (алкеніл-О-). Ілюстративні алкенілокси-групи включають групи з алкеніловою групою з 3-6 вуглецевих атомів, згадуваних в даному документі як С3-6алкенілокси, але не обмежуються ними. Ілюстративні "алкенілокси" групи включають алілокси, бутенілокси і так далі, але не обмежуються ними.

[0015] Термін "алкінілокси", який застосований в даному документі, належить до нерозгалуженої або розгалуженої алкенілової групи, приєднаної до кисню (алкініл-О). Ілюстративні алкінілокси-групи включають групи з алкініловою групою з 3-6 вуглецевих атомів, згадуваних в даному документі як С3-6алкінілокси, але не обмежуються ними. Ілюстративні алкінілокси-групи включають пропінілокси, бутинілокси і так далі, але не обмежуються ними, але не обмежуються ними.

[0016] Термін "алкіл", який застосований в даному документі, належить до насиченого нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводню. Ілюстративні алкілові групи включають нерозгалужені або розгалужені вуглеводні з 1-6, 1-4 або 1-3 вуглецевих атомів, згадуваних в даному документі як С1-6алкіл і С1-4алкіл і С1-3алкіл, відповідно, але не обмежуються ними. Ілюстративні алкілові групи включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, 2-метил-1-бутил, 3-метил-2-бутил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил, бутил, ізобутил, трет-бутил, пентил, ізопентил, неопентил, гексил і так далі, але не обмежуються ними.

[0017] Термін "алкілкарбоніл", який застосований в даному документі, належить до нерозгалуженої або розгалуженої алкілової групи, приєднаної до карбонільної групи (алкіл-С(О)-). Ілюстративні алкілкарбонільні групи включають алкілкарбонільні групи з 1-6 вуглецевих атомів, згадуваних в даному документі як С1-6алкілкарбонільні групи, але не обмежуються ними. Ілюстративні алкілкарбонільні групи включають ацетил, пропаноїл, ізопропаноїл, бутаноїл і так далі, але не обмежуються ними.

[0018] Термін "алкініл", який застосований в даному документі, належить до ненасиченого нерозгалуженого або розгалуженого вуглеводню, що має принаймні один потрійний вуглець-вуглецевий зв'язок. Ілюстративні алкінілові групи включають нерозгалужені або розгалужені групи з 2-6 або 3-6 вуглецевих атомів, згадуваних в даному документі як С2-6алкініл і С3-6алкініл, відповідно, але не обмежуються ними. Ілюстративні алкінілові групи включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, метилпропініл і так далі, але не обмежуються ними.

[0019] Термін "карбоніл", який застосований в даному документі, належить до радикалу -C(O)-.

[0020] Термін "ціано", який застосований в даному документі, належить до радикалу -CN.

[0021] Термін "циклоалкокси", який застосований в даному документі, належить до циклоалкілової групи, приєднаної до кисню (циклоалкіл-O-). Ілюстративні циклоалкокси-групи включають циклоалкокси-групи з 3-6 вуглецевих атомів, згадуваних в даному документі як С3-6циклоалкокси-групи, але не обмежуються ними. Ілюстративні циклоалкокси-групи включають циклопропокси, циклобутокси, циклогексилокси і так далі, але не обмежуються ними, .

[0022] Терміни "циклоалкіл" або "карбоциклічна група", застосовані в даному документі, належать до насиченої або частково насиченої вуглеводневої групи, наприклад, з 3-6 або 4-6 вуглецевих атомів, згадуваної в даному документі як С3-6циклоалкіл або С4-6циклоалкіл, відповідно. Ілюстративні циклоалкілові групи включають циклогексил, циклопентил, циклопентеніл, циклобутил або циклопропіл, але не обмежуються ними.

[0023] Терміни "гало" або "галоген", застосовані в даному документі, належать до F, Cl, Br або I.

[0024] Терміни "гетероарил" або "гетероароматична група", застосовані в даному документі, належать до моноциклічної ароматичної 5-6-членної кільцевої системи, що містить один або більше гетероатомів, наприклад, від одного до трьох гетероатомів, таких як азот, кисень і сірка. Там, де це можливо, вказане гетероарилове кільце може бути зв'язаним з сусіднім радикалом через атом вуглецю або азоту. Приклади гетероарилових кілець включають фуран, тіофен, пірол, тіазол, оксазол, ізотіазол, ізоксазол, імідазол, піразол, триазол, піридин або піримідин і так далі, але не обмежуються ними.

[0025] Терміни "гетероцикліл" або "гетероциклічна група" відомі в даній галузі і належать до насичених або частково насичених 4-10-членним кільцевим структурам, включаючи місткові або конденсовані кільця, структури яких містять від одного до трьох гетероатомів, таких як азот, кисень і сірка. Там, де це можливо, гетероциклілові кільця можуть бути зв'язаними з сусіднім радикалом через атом вуглецю або азоту. Приклади гетероциклілових груп включають піролідин, піперидин, морфолін, тіоморфолін, піперазин, оксетан, азетидин, тетрагідрофуран або дигідрофуран і так далі, але не обмежуються ними.

[0026] Термін "гетероциклілокси", який застосований в даному документі, належить до гетероциклілової групи, приєднаної до кисню (гетероцикліл-O-).

[0027] Термін "гетероарилокси", який застосований в даному документі, належить до гетероарилової групи, приєднаної до кисню (гетероарил-O-).

[0028] Терміни "гідрокси" і "гідроксил", застосовані в даному документі, належать до радикалу -OH.

[0029] Термін "оксо", який застосований в даному документі, належить до радикалу =O.

[0030] "Фармацевтично або фармакологічно прийнятний" включає молекулярні речовини і композиції, що не викликають побічних, алергійних або інших небажаних реакцій при введені тварині або людині, залежно від конкретного випадку. Для введення людині препарати повинні задовольняти стандартам стерильності, пірогенності та загальної безпеки, а також стандартам чистоти, обов'язковим згідно з нормативами Відділу біологічних речовин Управління США з нагляду за якістю харчових продуктів та лікарських засобів (FDA).

[0031] Термін "фармацевтично прийнятний носій" або "фармацевтично прийнятна формоутворюючий засіб", який застосований в даному документі, належить до будь-якого і всіх розчинників, дисперсійних засобів, покрить, ізотонічних агентів та засобів сповільнення абсорбції і тому подібних, що є сумісними з фармацевтичним введенням. Застосування таких середовищ та агентів для фармацевтично активних субстанцій добре відоме в даній галузі техніки. Композиції можуть також містити інші активні сполуки, що забезпечують допоміжні, додаткові або підсилюючі терапевтичні функції.

[0032] Термін "фармацевтична композиція", який застосований в даному документі, належить до композиції, що містить принаймні одну сполуку, описану в даному документі, в складі композиції з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями.

[0033] "Індивідум", "пацієнт" або "суб'єкт" застосовують взаємозамінно і включають будь-яку тварину, зокрема ссавців, переважно мишей, щурів, інших гризунів, кролів, собак, котів, свиней,

велику рогату худобу, овець, коней або приматів і більш переважно людину. Сполуки згідно з даним винаходом можуть вводитись ссавцеві, такому як людина, але можуть також вводитись іншим ссавцям, які потребують ветеринарного лікування, наприклад, домашнім тваринам (наприклад, собакам, котам і тому подібним), сільськогосподарським тваринам (наприклад, коровам, вівцям, свиням, коням і тому подібним) і лабораторним тваринам (наприклад, щурам, мишам, морським свинкам і тому подібним). Підходящим ссавцем для лікування в способах згідно з даним винаходом є ссавець, у якого бажаним є лікування ожиріння або зниження ваги. "Модулювання" включає антагонізм (наприклад, інгібування), агонізм, частковий антагонізм та/або частковий агонізм.

[0034] В даному описі, термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки, що розглядається, яка викликає біологічну або медичну відповідь тканини, системи або тварини (наприклад, ссавця або людини), спостережуваний дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим фахівцем в даній галузі. Сполуки згідно з даним винаходом вводять в терапевтично ефективних кількостях для лікування захворювання. Як альтернатива, терапевтично ефективна кількість сполуки є кількістю, необхідною для досягнення заданого терапевтичного та/або профілактичного ефекту, такою, як кількість, що приводить до зниження ваги.

[0035] Термін "фармацевтично прийнятна сіль", який застосований в даному документі, належить до солей кислотних або основних груп, що можуть бути присутні в сполуках, які застосовуються в композиціях. Сполуки, включені до композицій згідно з даним винаходом, що за своєю природою є основними, здатні утворювати широкий ряд солей з різними неорганічними і органічними кислотами. Кислоти, які можуть застосовуватись для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання до кислот таких основних сполук, являють собою ті, що утворюють нетоксичні солі приєднання до кислот, тобто солі, що містять фармакологічно прийнятні аніони, включаючи малатні, оксалатні, хлоридні, бромідні, йодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, гідрофосфатні, ізонікотинатні, ацетатні, лактатні, саліцилатні, цитратні, тартратні, олеатні, танатні, пантотенатні, бітартратні, аскорбатні, сукцинатні, малеатні, гентизинатні, фумаратні, глюконатні, глюкуронатні, сахаратні, форміатні, бензоатні, глутаматні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні і памоатні (тобто 1,1'-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоатні)) солі, але не обмежуючись ними. Сполуки, включені до композиції згідно з даним винаходом, які за своєю природою є кислотними, здатні утворювати основні солі з різними фармакологічно прийнятними катіонами. Приклади таких солей включають солі лужних металів або лужноземельних металів, зокрема, солі кальцію, магнію, натрію, літію, цинку, калію і заліза. Сполуки, включені до композиції згідно з даним винаходом, що містять основний або кислотний фрагмент, можуть також утворювати фармацевтично прийнятні солі з різними амінокислотами. Сполуки згідно з даним описом можуть містити одночасно кислотні і основні групи; наприклад, одну аміногрупу і одну групу карбонової кислоти. В такому випадку ця сполука може існувати як сіль приєднання до кислоти, цвітер-іон або сіль-основи.

[0036] Сполуки згідно з даним описом можуть містити один або більше хіральних центрів, а тому можуть існувати у вигляді стереоізомерів. Термін "стереоізомер", який застосований в даному документі, включає всі енантіомери або діастереомери. Ці сполуки можуть позначатись символами «(+)», «(-)», "R" або "S", залежно від конфігурації замісників навколо стерогенного атома вуглецю, але фахівцям зрозуміло, що структура може неявним чином означати хіральний центр. Даний винахід охоплює різні стереоізомери цих сполук та їх суміші. Суміші енантіомерів або діастереомерів можуть позначатись в номенклатурі «(±)», але спеціалістам в даній галузі зрозуміло, що структура може неявно означати хіральний центр.

[0037] Сполуки згідно з даним описом можуть містити один або більше подвійних зв'язків, а тому можуть існувати у вигляді геометричних ізомерів, що утворюються внаслідок прегрупування замісників навколо подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку. Символ означає зв'язок, який може бути одинарним, подвійним, або потрійним зв'язком, як описано в даному документі. Замісники навколо подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку позначають як існуючі в "Z" або "E" конфігурації, при цьому терміни "Z" і "E" використовують згідно з правилами МЮПАК. Якщо не вказане інше, то структури, що зображають подвійний зв'язок, охоплюють обидва ізомери "Z" і "E". Як альтернатива, Замісники навколо подвійного вуглець-вуглецевого зв'язку можуть згадуватись як "цис" або "транс", при цьому "цис" позначає замісники по один бік від подвійного зв'язку, а "транс" позначає замісники з протилежних боків від подвійного зв'язку.

[0038] Сполуки згідно з даним описом можуть містити карбоциклічне або гетероциклічне кільце, а тому можуть існувати як геометричні ізомери, що виникають внаслідок перегрупування замісників навколо кільця. Перегрупування замісників навколо карбоциклічного або гетероциклічного кільця позначають як існуючі у "Z" або "E" конфігурації, при цьому терміни "Z" і

"E" використовують згідно з правилами МЮПАК. Якщо не вказане інше, то структури, що зображують карбоциклічні або гетероциклічні кільця, охоплюють обидва ізомери "Z" і "E". Замісники навколо карбоциклічних або гетероциклічних кілець можуть також згадуватись як "цис" або "транс", при цьому термін "цис" означає замісники по один бік від площини кільця, а термін "транс" означає замісники з протилежних боків від площини кільця. Суміші сполук, в яких замісники розміщені по один бік від площини кільця або з протилежних боків, позначають як "ціс/транс".

[0039] Окремі енантіомери і діастереомери сполук згідно з даним винаходом можуть бути одержані синтетично з комерційно доступних вихідних матеріалів, що містять асиметричні або стерогенні центри, або одержанням рацемічних сумішей з наступним їх розділенням способами, добре відомими фахівцям в даній галузі. Ці способи розділення представлені на прикладі (1) приєднання суміші енантіомерів до хірального допоміжної речовини, розділення одержаної суміші діастереомерів перекристалізацією або хроматографією, і відділення оптично чистого продукту від допоміжної речовини, (2) одержання солі з використанням оптично активного розділюючого агента, (3) прямого розділення суміші оптичних енантіомерів на хіральних рідинних хроматографічних колонках або (4) кінетичного розділення з використанням стереоселективних хімічних або ферментних реагентів. Рацемічні суміші можна також розділяти на їх складові за допомогою добре відомих Способів, таких як хірально-фазова рідинна хроматографія або кристалізація сполуки в хіральному розчиннику. Стереоселективні синтези, хімічні або ферментативні реакції, в яких один реагент утворює нерівну суміш стереоізомерів при створенні нового стереоцентру або при трансформуванні уже існуючого стереоцентру, добре відомі в даній галузі техніки. Стереоселективні синтези охоплюють енантіо- і діастереоселективні перетворення і можуть включати застосування хіральних допоміжних речовин. Приклади надані в публікації Carreira and Kvaerno, Classics in Stereoselective Synthesis, Wiley-VCH: Weinheim, 2009.

[0040] Сполуки, описані в даному документі, можуть існувати в сольватованих, а також в несольватованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і тому подібне, і мається на увазі, що даний винахід включає і сольватовані, і несольватовані форми. В одному варіанті здійснення, сполука є аморфною. В одному варіанті здійснення, сполука являє собою один поліморф. В іншому варіанті втілення, сполука являє собою суміш поліморфів. В іншому варіанті втілення, сполука існує в кристалічній формі.

[0041] Даний винахід охоплює також мічені ізотопами сполуки згідно з даним винаходом, що ідентичні сполукам, вказаним в даному документі, за виключенням того, що один або більше атомів заміщені атомами, які мають атомну масу або масове число, яке відрізняється від атомної маси або масового числа, зазвичай існуючих у природі. Приклади ізотопів, що можуть входити до складу сполуки згідно з даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору і хлору, такі як 2H, 3H, 13C, 11C, 14C, 15N, 18O, 17O, 31P, 32P, 35S, 18F і 36Cl, відповідно. Наприклад, сполука згідно з даним винаходом може мати один або декілька атомів H, заміщених дейтерієм.

[0042] Деякі описані сполуки з ізотопною міткою (наприклад, сполуки, мічені 3H і 14C) застосовують в аналізах розподілу сполуки та/або субстрату в тканині. Ізотопи тритію (тобто 3H) і вуглецю-14 (тобто 14C) є найбільш переважними завдяки простоті одержання та виявлення. Крім того, заміна більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто 2H), може давати певну терапевтичну перевагу завдяки більш високій метаболічній стійкості (наприклад, збільшений період напіввиведення in vivo або зменшення необхідних дозувань), а тому може бути переважною в деяких випадках. Сполуки згідно з даним винаходом з ізотопною міткою можуть бути одержані, в цілому, за допомогою тих самих способів, що описані в прикладах, наданих в даному документі, шляхом заміни реагенту без ізотопної мітки реагентом з ізотопною міткою.

[0043] Термін "проліки" належить до сполук, які перетворюються in vivo з утворенням описаної сполуки або фармацевтично прийнятної солі, гідрату або сольвату цієї сполуки. Таке перетворення може відбуватись за допомогою різних механізмів (таких як естеразний, амідазний, фосфатазний, окислювальний або відновлювальний) в різних місцях (таких як порожнина кишечнику або при проходженні через кишечник, кров або печінку). Проліки добре відомі в даній галузі техніки (наприклад, дивись Rautio, Kumpulainen, et al, Nature Reviews Drug Discovery 2008, 7, 255). Наприклад, якщо сполука згідно з даним винаходом або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки містить функціональну групу карбонової кислоти, то проліки можуть містити складний ефір, одержаний заміщенням атома водню кислотної групи такою групою як (C1-8)алкіл, (C2-12)алкілкарбонілоксиметил, 1-(алкілкарбонілоксі)етил, що має від 4 до 9 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алканоїлоксі)етил, що має від 5 до 10 атомів вуглецю, алкоксикарбонілоксиметил, що має від 3 до 6 атомів вуглецю, 1-

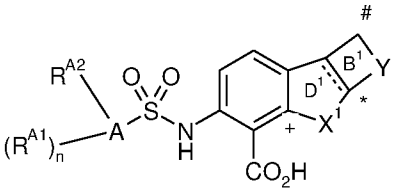
(алкоксикарбоніloксі)етил, що має від 4 до 7 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алкоксикарбоніloксі)етил, що має від 5 до 8 атомів вуглецю, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що має від 3 до 9 атомів вуглецю, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил, що має від 4 до 10 атомів вуглецю, 3-фталідил, 4-кротонолактоніл, гама-бутиролактон-4-іл, ди-N, N-(C1-2)алкіламіно(C2-3)алкіл (такий як β-диметиламіноетил), карбамоїл-(C1-2)алкіл, N, N-ди(C1-2)алкілкарбамоїл-(C1-2)алкіл і піперидино-, піролідино- або морфоліно(C2-3)алкіл.

[0044] Так само, якщо сполука згідно з даним винаходом містить спиртову функціональну групу, то проліки можуть бути одержані заміщенням атома водню спиртової групи на таку групу, як (C1-6)алкілкарбоніloксиметил, 1-((C1-6)алкілкарбоніloксі)етил, 1-метил-1-((C1-6)алкілкарбоніloксі)етил, (C1-6)алкоксикарбоніloксиметил, N-(C1-6)алкоксикарбоніламінометил, сукциноїл, (C1-6)алкілкарбоніл, α-аміно(C1-4)алкілкарбоніл, арилалкілкарбоніл і α-аміноалкілкарбоніл або α-аміноалкілкарбоніл-α-аміноалкілкарбоніл, при цьому кожну α-аміноалкілкарбонільну групу незалежно вибирають з природних L-амінокислот, P(O)(OH)2, -P(O)(O(C1-6)алкіл)2 або глікозилу (радикалу, одержаного відщепленням гідроксильної групи геміацетальної форми вуглеводу).

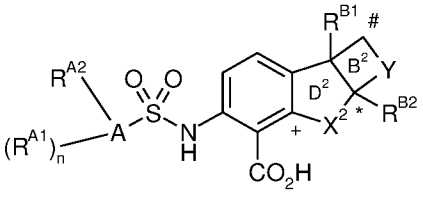
[0045] Якщо сполука згідно з даним винаходом містить амінну функціональну групу, то проліки можуть бути одержані, наприклад, утворенням аміду або карбамату N-алкілкарбоніloксіалкілового похідного, (оксодіоксоленіл)метилового похідного, основи N-Манніха, аміну або енаміну. Крім того, вторинний амін можна метаболічно розщеплювати з утворенням біоактивного первинного аміну, або третинний амін можна метаболічно розщеплювати з утворенням біоактивного первинного або вторинного аміну. Приклади надані в публікації Simplício, et al., Molecules 2008, 13, 519 і посиланнях, що містяться в ній.

I. Трициклічні сполуки

[0046] В деяких варіантах втілення, в даному винаході надані сполуки Формули I або Формули II:



Формула I або



Формула II,

де

B^1 може бути 3-6-членним насиченим або частково насиченим гетероциклічним або карбоциклічним кільцем;

B^2 може бути 3-6-членним насиченим гетероциклічним або карбоциклічним кільцем;

при цьому кільце B^1 або B^2 може бути необов'язково заміщене одним або більше атомами фтору біля будь-якого з доступних атомів вуглецю

D^1 може бути 5-7-членним гетероциклічним, карбоциклічним, гетероароматичним або ароматичним кільцем;

D^2 може бути 5-7-членним гетероциклічним або карбоциклічним кільцем;

при цьому B^1 конденсовано з D^1 таким чином, що два атоми, спільні для B^1 і D^1, являються атомами вуглецю, а B^2 конденсовано з D^2 таким чином, що два атоми, спільні для B^2 і D^2, являються атомами вуглецю; і при цьому для Формули I зв'язок, загальний для кілець B^1 і D^1, може бути одинарним або подвійним зв'язком;

X^1 може бути вибраним з групи, що складається з: $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-*, $^+$-W^1-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-$C(R^{C1})=C(R^{C2})$-*, $^+$-W^2-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-C(O)-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-W^4-*, $^+$-$N=C(R^{C2})$-*, $^+$-$C(R^{C1})$=N-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-$C(R^{D3}R^{D4})$-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-$C(R^{D3}R^{D4})$-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-C(O)-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-W^3-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-W^3-C(O)-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-$C(R^{D3}R^{D4})$-W^4-* і $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-C(O)-W^4-*; при цьому $^+$ і * вказують на точки приєднання X^1, як показано в Формулі I;

X^2 може бути вибраним з групи, що складається з: $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-*, $^+$-W^1-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-C(O)-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-W^4-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-$C(R^{D3}R^{D4})$-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-$C(R^{D3}R^{D4})$-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-C(O)-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-W^3-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-W^3-C(O)-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-$C(R^{D3}R^{D4})$-W^4-* і $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-C(O)-W^4-*; при цьому $^+$ і * вказують на точки приєднання X^2, як показано в Формулі II;

Y може бути вибраним з групи, що складається з: зв'язку, *-CH_2-#, *-O-#, *-CH_2-CH_2-#, *-O-CH_2-#, *-CH_2-O-#, *-CH_2-CH_2-CH_2-#, *-O-CH_2-CH_2-# і *-CH_2-O-CH_2-#; при цьому * і # вказують на точки приєднання Y, як показано в Формулі I або Формулі II;

W^1 може бути вибраним з групи, що складається з O, S або $N(R^{N1})$;

W^2 може бути вибраним з групи, що складається з O або $N(R^{N2})$;

W^3 може бути вибраним з групи, що складається з O або $N(R^{N3})$;

W^4 може бути вибраним з групи, що складається з O або $N(R^{N4})$;

A може бути кільцем, вибраним з групи, що складається з фенілу, 5-6-членного гетероарилу, що має 1, 2 або 3 гетероатоми, кожний з яких вибирають з S, N або O, і 4-7-членного гетероциклу, що має 1, 2 або 3 гетероатоми, кожний з яких вибирають з N або O;

R^{B1} і R^{B2} незалежно вибрані з групи, що складається з H, F, OH, CN, C_{1-2}алкокси або C_{1-3}алкілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкокси необов'язково заміщені групою, вибраною з OH, C_{1-2}алкокси, CN, або одним або більше атомами фтору;

R^{A1} може бути вибраним, незалежно для кожного випадку, з групи, що складається з водню, гідроксилу, ціано, галогену, C_{1-4}алкілу або C_{1-3}алкокси; при цьому C_{1-4}алкіл або C_{1-3}алкокси може бути необов'язково заміщеним одним або більше атомами фтору;

n може бути 1 або 2;

R^{A2} може бути вибраним з групи, що складається з водню, R^iR^jN-, гетероциклілу, гетероциклілокси і гетероцикліл-(NR^a)-; при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з R^g, і при цьому якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент –NH, то цей азот може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h; або

R^{A2} може бути вибраним з групи, що складається з: C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$- (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкіл-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкоксиС$_{1-6}$алкіл-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкіл-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)C_{1-6}$алкіл-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкіл може бути необов'язково заміщеним R^P, фенілом, фенокси, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарил-(NR^a)-, гетероциклілом, гетероциклілокси або гетероцикліл-$N(R^a)$-; і при цьому вказаний гетероарил або феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з R^f; і при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з R^g; і при цьому якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент –NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h;

R^{D1} і R^{D2}, кожний незалежно, можуть бути вибраними з групи, що складається з водню, фтору, гідроксилу, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано або гідроксилу;

R^{D3} і R^{D4}, кожний незалежно, можуть бути вибраними з групи, що складається з водню, фтору, гідроксилу, ціано, C_{1-3}алкілу або C_{1-3}алкокси; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-3}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{D5} і R^{D6}, кожний незалежно, можуть бути вибраними з групи, що складається з водню, фтору, гідроксилу, ціано, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{C1} може бути вибраним з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору;

R^{C2} може бути вибраним з групи, що складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{N1} може бути вибраним з групи, що складається з водню або C_{1-2}алкілу;

R^{N2} може бути вибраним з групи, що складається з водню або C_{1-2}алкілу;

R^{N3} може бути вибраним з групи, що складається з водню, C_{1-3}алкілу або C_{1-2}алкілкарбонілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{N4} може бути вибраним з групи, що складається з водню, C_{1-3}алкілу або C_{1-2}алкілкарбонілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^a і R^b можуть бути незалежно вибраними, для кожного випадку, з групи, що складається з

водню і C_{1-3}алкілу; при цьому C_{1-3}алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з фтору, ціано, оксо і гідроксилу;

або R^a і R^b, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-6-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; при цьому вказане 4-6-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору, ціано, оксо або гідроксилу;

R^f може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з R^P, водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$- можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з R^P;

R^g може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з R^P, водню, оксо, C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$- можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з R^P;

R^h може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-, R^iR^jN-карбоніл- і R^iR^jN-SO_2-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}алкеніл, C_{3-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл і C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл- можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з R^P;

R^i і R^j можуть бути незалежно вибраними, для кожного випадку, з групи, що складається з водню, C_{1-4}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, гетероциклілу і гетероциклілкарбонілу; при цьому C_{1-4}алкіл і C_{3-6}циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з фтору, гідроксилу, ціано, R^aR^bN-, R^aR^bN-карбоніл- і C_{1-3}алкокси, і при цьому гетероцикліл і гетероциклілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, гало-C_{1-6}-алкілу, гідроксил-C_{1-6}-алкілу, R^aR^bN-C_{1-6}алкіл- і C_{1-6}-алкокси-C_{1-6}-алкілової групи; і при цьому якщо вказаний гетероцикліл або гетероциклілкарбоніл містить фрагмент –NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщеним однією або більше групами C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$- і C_{1-6}-алкілкарбонілу;

або R^i і R^j, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; при цьому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним біля атома вуглецю одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору, гідроксилу, оксо, ціано, C_{1-6}алкілу, C_{1-6}алкокси, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO_2- і R^aR^bN-карбоніл-; при цьому вказаний C_{1-6}алкіл або C_{1-6}алкокси може бути необов'язково заміщеним фтором, гідроксилом або ціано; і при цьому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним біля атома азоту одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6}алкілу і R^aR^bN-карбоніл-; і при цьому вказаний C_{1-6}алкіл може бути необов'язково заміщеним фтором, гідроксилом, ціано;

R^P може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-6}алкокси, R^iR^jN-, R^iR^jN-карбоніл-, R^iR^jN-SO_2- і R^iR^jN-карбоніл-$N(R^a)$-;

та їх фармацевтично прийнятні солі, стереоізомери, складні ефіри і проліки.

[0047] В деяких варіантах втілення, X1 може бути вибраним з групи, що складається з: +-O-*, +-N(RN1)-*, +-C(RD1RD2)-C(RD5RD6)-*, +-C(RC1)=C(RC2)-*, +-O-C(RD5RD6)-*, +-N(RN2)-C(RD5RD6)-*, +-O-C(O)-*, +-N(RN2)-C(O)-*, +-N=C(RC2)-* і +-O-C(RD3RD4)-C(RD5RD6)-*; при цьому + і * вказують на точки приєднання X1, як показано в Формулі I. Ілюстративні фрагменти X1 можуть бути вибраними з групи, що складається з: +-NH-*, +-O-CH2-*, +-NH-CH2-*, +-N=CH-* і +-CH=CH-*; при цьому + і * вказують на точки приєднання X1, як показано в Формулі I.

[0048] В деяких варіантах втілення, X2 може бути вибраним з групи, що складається з +-O-*, +-N(RN1)-*, +-C(RD1RD2)-C(RD5RD6)-*, +-O-C(RD5RD6)-*, +-N(RN2)-C(RD5RD6)-*, +-O-C(O)-*, +-N(RN2)-C(O)-* і +-O-C(RD3RD4)-C(RD5RD6)-*; при цьому + і * вказують на точки приєднання X2, як показано в Формулі II. Ілюстративні фрагменти X2 можуть бути вибраними з групи, що складається з: +-O-CH2-* і +-NH-CH2-*; при цьому + і * вказують на точки приєднання X2, як показано в Формулі II.

[0049] В одному варіанті здійснення, RD1, RD2, RC1, RN1 і RN2 можуть бути незалежно

вибраними, для кожного випадку, з групи, що складається з водню і метилу. Наприклад, RD1, RD2, RC1, RN1 і RN2 можуть бути воднем.

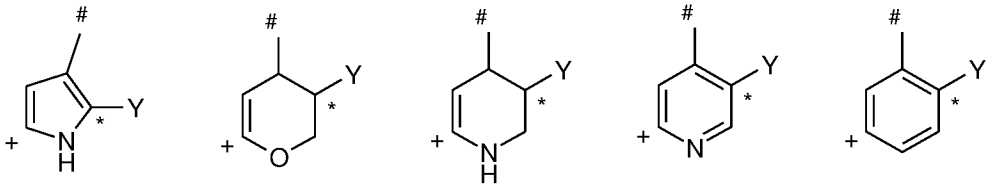
[0050] В деяких варіантах втілення, RD3, RD4, RD5 і RD6 можуть бути незалежно вибраними, для кожного випадку, з групи, що складається з водню, фтору, ціано і C1-2алкілу. Наприклад, RD3, RD4, RD5 і RD6 можуть бути воднем.

[0051] В одному варіанті здійснення, RC2 може бути вибраним з групи, що складається з водню, галогену, ціано і C1-2алкілу. Наприклад, RC2 може бути воднем.

[0052] В деяких варіантах втілення, RB1 трициклічної сполуки Формули II може бути вибраним з групи, що складається з H, F або C1-2алкілу. Наприклад, RB1 може бути H або метилом.

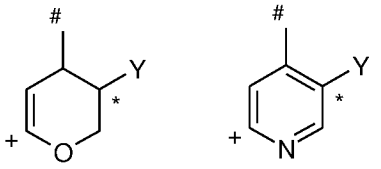
[0053] В іншому варіанті втілення, RB2 трициклічної сполуки Формули II може бути воднем.

[0054] В деяких варіантах втілення, кільце D1 може бути вибраним з групи, що складається з:



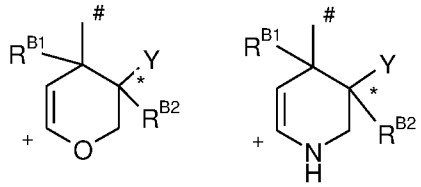
,

при цьому *, # і + вказують на точки приєднання до фенілового кільця і кільця B^1, як показано в Формулі I. Ілюстративні кільця D^1, які можуть утворювати частину передбаченого ядра, можуть включати кільця, вибрані з групи, що складається з:



.

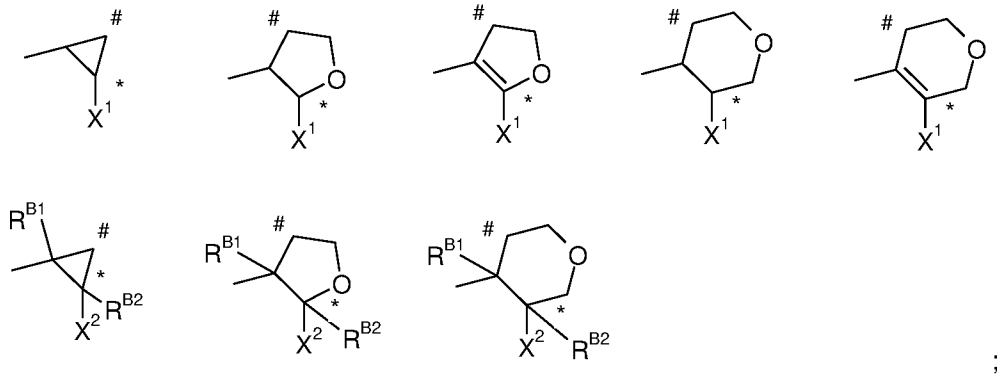
[0055] В деяких варіантах втілення, кільце D2 може бути вибраним з групи, що складається з:



при цьому *, # і + вказують на точки приєднання до фенілового кільця і кільця B^2, як показано в Формулі II.

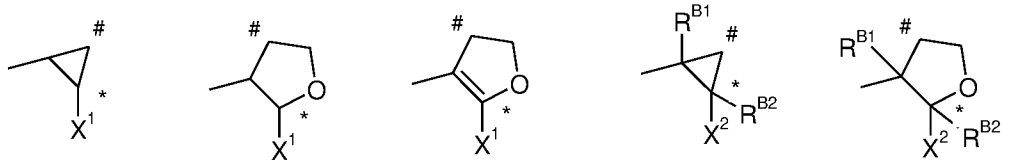
[0056] В деяких варіантах втілення, Y може бути вибраним з групи, що складається з зв'язку, *-O-CH2-# і *-CH2-O-CH2-#; при цьому * і # вказують на точки приєднання до Y, як показано в Формулі I або Формулі II. Наприклад, Y може бути зв'язком або *-O-CH2-#; при цьому * і # вказують на точки приєднання до Y, як показано в Формулі I або Формулі II.

[0057] Наприклад, кільце B1 або B2, в деяких варіантах втілення, може бути вибраним з групи, що складається з:

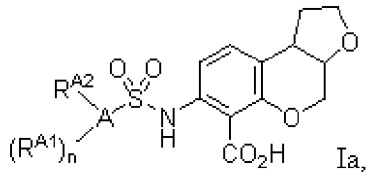


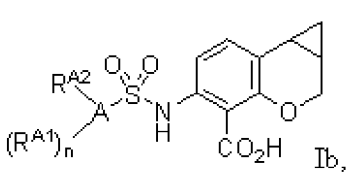
;

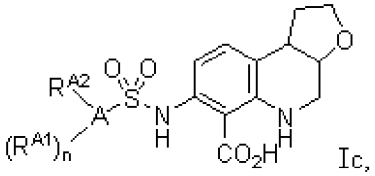
при цьому * і # вказують на точки приєднання до Y, як показано в Формулі I і II. Ілюстративні кільця B^1 і B^2, які можуть утворювати частину передбаченого ядра, можуть включати кільця, вибрані з групи, що складається з:

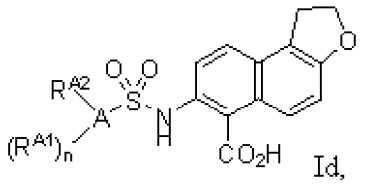


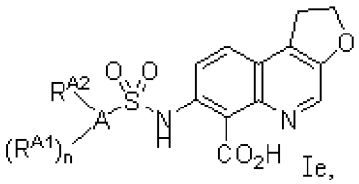
[0058] В даному документі передбачені, наприклад, трициклічні сполуки, представлені формулами Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If і Ig:

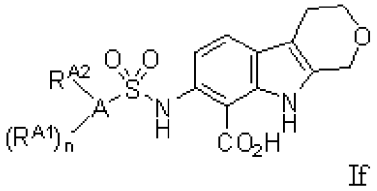

Ia,


Ib,

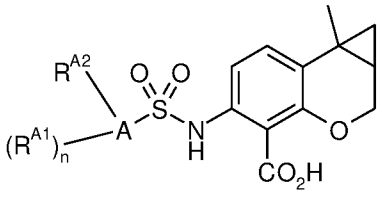

Ic,


Id,


Ie,

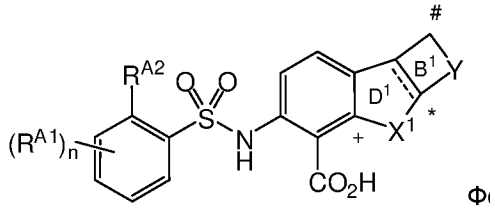

If

або


Ig.

[0059] В деяких варіантах втілення, A може бути фенілом.

[0060] В даному документі передбачена також сполука, представлена Формулою III:


Формула III;

де:

B^1 може бути 3-6-членним насиченим або частково насиченим гетероциклічним або карбоциклічним кільцем; при цьому кільце B^1 може бути необов'язково заміщене одним або більше атомами фтору біля будь-якого з доступних атомів вуглецю;

D^1 може бути 5-7-членним гетероциклічним, карбоциклічним, гетероароматичним або ароматичним кільцем; при цьому B^1 конденсовано з D^1 таким чином, що два атоми, спільні для B^1 і D^1, являють собою атоми вуглецю; і при цьому зв'язок, загальний для кілець B^1 і D^1, може бути одинарним або подвійним зв'язком;

X^1 може бути вибраним з групи, що складається з: $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-*, $^+$-W^1-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-$C(R^{C1})=C(R^{C2})$-*, $^+$-W^2-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-C(O)-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-W^4-*, $^+$-$N=C(R^{C2})$-*, $^+$-$C(R^{C1})=N$-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-$C(R^{D3}R^{D4})$-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-$C(R^{D3}R^{D4})$-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-W^2-C(O)-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-W^3-$C(R^{D5}R^{D6})$-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-W^3-C(O)-*, $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-$C(R^{D3}R^{D4})$-W^4-* і $^+$-$C(R^{D1}R^{D2})$-C(O)-W^4-*; при цьому $^+$ і * вказують на точки приєднання X^1, як показано в Формулі III;

Y може бути вибраним з групи, що складається з: зв'язку, *-CH_2-#, *-O-#, *-CH_2-CH_2-#, *-O-CH_2-#, *-CH_2-O-#, *-CH_2-CH_2-CH_2-#, *-O-CH_2-CH_2-# і *-CH_2-O-CH_2-#; при цьому * і # вказують на точки приєднання Y, як показано в Формулі III;

W^1 може бути вибраним з групи, що складається з O, S або $N(R^{N1})$;

W^2 може бути вибраним з групи, що складається з O або $N(R^{N2})$;

W^3 може бути вибраним з групи, що складається з O або $N(R^{N3})$;

W^4 може бути вибраним з групи, що складається з O або $N(R^{N4})$;

R^{A1} може бути вибраним, незалежно для кожного випадку, з групи, що складається з водню,

гідроксилу, ціано, галогену, C_{1-4}алкілу або C_{1-3}алкокси; при цьому C_{1-4}алкіл або C_{1-3}алкокси може бути необов'язково заміщеним одним або більше атомами фтору;

n може бути 0, 1 або 2;

R^{A2} може бути вибраним з групи, що складається з водню, R^iR^jN-, гетероциклілу, гетероциклілокси і гетероцикліл-(NR^a)-; при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з R^g, і при цьому якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент –NH, то цей азот може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h; або

R^{A2} може бути вибраним з групи, що складається з: C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$- (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкіл-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкоксіC_{1-6}алкіл-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкіл-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)C_{1-6}$алкіл-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкіл може бути необов'язково заміщеним R^P, фенілом, фенокси, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарил-(NR^a)-, гетероциклілом, гетероциклілокси або гетероцикліл-$N(R^a)$-; і при цьому вказаний гетероарил або феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з R^f; і при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з R^g; і при цьому якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент –NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h;

R^{D1} і R^{D2}, кожний незалежно, можуть бути вибраними з групи, що складається з водню, фтору, гідроксилу, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано або гідроксилу;

R^{D3} і R^{D4}, кожний незалежно, можуть бути вибраними з групи, що складається з водню, фтору, гідроксилу, ціано, C_{1-3}алкілу або C_{1-3}алкокси; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-3}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{D5} і R^{D6}, кожний незалежно, можуть бути вибраними з групи, що складається з водню, фтору, гідроксилу, ціано, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{C1} може бути вибраним з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору;

R^{C2} може бути вибраним з групи, що складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{N1} може бути вибраним з групи, що складається з водню або C_{1-2}алкілу;

R^{N2} може бути вибраним з групи, що складається з водню або C_{1-2}алкілу;

R^{N3} може бути вибраним з групи, що складається з водню, C_{1-3}алкілу або C_{1-2}алкілкарбонілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{N4} може бути вибраним з групи, що складається з водню, C_{1-3}алкілу або C_{1-2}алкілкарбонілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^a і R^b можуть бути незалежно вибраними, для кожного випадку, з групи, що складається з водню і C_{1-3}алкілу; при цьому C_{1-3}алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з фтору, ціано, оксо і гідроксилу;

або R^a і R^b, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-6-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; при цьому вказане 4-6-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору, ціано, оксо або гідроксилу;

R^f може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з R^P, водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, (при

цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-N(R^a)- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-N(R^a)-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-S(O)$_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-N(R^a)-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-N(R^a)- можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з R^P;

R^g може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з R^P, водню, оксо, C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-S(O)$_w$-, (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-N(R^a)- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-N(R^a)-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-S(O)$_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-N(R^a)-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-N(R^a)- можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з R^P;

R^h може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-S(O)$_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-, R^iR^jN-карбоніл- і R^iR^jN-SO_2-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}алкеніл, C_{3-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл і C_{1-6}алкіл-S(O)$_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл- можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з R^P;

R^i і R^j можуть бути незалежно вибраними, для кожного випадку, з групи, що складається з водню, C_{1-4}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, гетероциклілу і гетероциклілкарбонілу; при цьому C_{1-4}алкіл і C_{3-6}циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з фтору, гідроксилу, ціано, R^aR^bN-, R^aR^bN-карбоніл- і C_{1-3}алкокси, і при цьому гетероцикліл і гетероциклілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, гало-C_{1-6}-алкілу, гідроксил-C_{1-6}-алкілу, R^aR^bN-C_{1-6}алкіл- і C_{1-6}-алкокси-C_{1-6}-алкілової групи; і при цьому якщо вказаний гетероцикліл або гетероциклілкарбоніл містить фрагмент –NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщеним однією або більше групами C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-S(O)$_2$- і C_{1-6}-алкілкарбонілу;

або R^i і R^j, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; при цьому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним біля атома вуглецю одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору, гідроксилу, оксо, ціано, C_{1-6}алкілу, C_{1-6}алкокси, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO_2- і R^aR^bN-карбоніл-; при цьому вказаний C_{1-6}алкіл або C_{1-6}алкокси може бути необов'язково заміщеним фтором, гідроксилом або ціано; і при цьому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним біля атома азоту одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6}алкілу і R^aR^bN-карбоніл-; і при цьому вказаний C_{1-6}алкіл може бути необов'язково заміщеним фтором, гідроксилом, ціано;

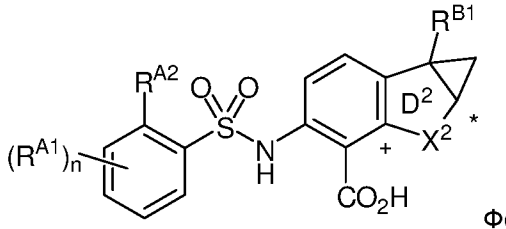
R^P може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-6}алкокси, R^iR^jN-, R^iR^jN-карбоніл-, R^iR^jN-SO_2- і R^iR^jN-карбоніл-N(R^a)-;

та її фармацевтично прийнятні солі, стереоізомери, складні ефіри і проліки.

[0061] В деяких варіантах втілення, RA1 трициклічної сполуки Формули III може бути вибраним з групи, що складається з водню, галогену, C1-2алкілу і C1-2алкокси; при цьому C1-2алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше атомами фтору. Наприклад, RA1 може бути воднем або фтором.

[0062] В іншому варіанті втілення, RA2 трициклічної сполуки Формули III може бути вибраним з групи, що складається з водню, RiRjN, гетероциклілу, C1-6алкілу, C3-6алкенілу, C3-6циклоалкілу, C1-6алкокси; при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщеним однією або більше групами Rg; і при цьому якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент –NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщеним однією або більше групами Rh; і при цьому вказаний C1-6алкіл, C3-6алкеніл, C3-6циклоалкіл і C1-6алкокси може бути необов'язково заміщеним однією або більше групами RP. Наприклад, RA2 може бути вибраним з групи, що складається з 3-(N, N-діетиламіно)пропілу, 3-(піролідин-1-іл)пропілу, (Z)-3-(N, N-діетиламіно)проп-1-енілу, (Z)-3-(азетидин-1-іл)проп-1-енілу і (Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-енілу.

[0063] В даному документі передбачена також сполука, представлена Формулою IV:



Формула IV,

D^2 може бути 5-7-членним частково ненасиченим гетероциклічним або карбоциклічним кільцем;

X^2 може бути вибраним з групи, що складається з: $^+$-C($R^{D1}R^{D2}$)-*, $^+$-W^1-*, $^+$-C($R^{D1}R^{D2}$)-C($R^{D5}R^{D6}$)-*, $^+$-W^2-C($R^{D5}R^{D6}$)-*, $^+$-W^2-C(O)-*, $^+$-C($R^{D1}R^{D2}$)-W^4-*, $^+$-C($R^{D1}R^{D2}$)-C($R^{D3}R^{D4}$)-C($R^{D5}R^{D6}$)-*, $^+$-W^2-C($R^{D3}R^{D4}$)-C($R^{D5}R^{D6}$)-*, $^+$-W^2-C(O)-C($R^{D5}R^{D6}$)-*, $^+$-C($R^{D1}R^{D2}$)-W^3-C($R^{D5}R^{D6}$)-*, $^+$-C($R^{D1}R^{D2}$)-W^3-C(O)-*, $^+$-C($R^{D1}R^{D2}$)-C($R^{D3}R^{D4}$)-W^4-* і $^+$-C($R^{D1}R^{D2}$)-C(O)-W^4-*; при цьому $^+$ і * вказують на точки приєднання X^2, як показано в Формулі IV;

W^1 може бути вибраним з групи, що складається з O, S або N(R^{N1});

W^2 може бути вибраним з групи, що складається з O або N(R^{N2});

W^3 може бути вибраним з групи, що складається з O або N(R^{N3});

W^4 може бути вибраним з групи, що складається з O або N(R^{N4});

R^{B1} може бути вибраним з групи, що складається з H, F, OH, CN, C_{1-2}алкокси або C_{1-3}алкілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкокси необов'язково заміщені групою, вибраною з OH, C_{1-2}алкокси, CN, або одним або більше атомами фтору;

R^{A1} може бути вибраним, незалежно для кожного випадку, з групи, що складається з водню, гідроксилу, ціано, галогену, C_{1-4}алкілу або C_{1-3}алкокси; при цьому C_{1-4}алкіл або C_{1-3}алкокси може бути необов'язково заміщеним одним або більше атомами фтору;

n може бути 0, 1 або 2;

R^{A2} може бути вибраним з групи, що складається з водню, R^iR^jN-, гетероциклілу, гетероциклілокси і гетероцикліл-(NR^a)-; при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з R^g, і при цьому якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент –NH, то цей азот може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h; або

R^{A2} може бути вибраним з групи, що складається з: C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-S(O)$_w$- (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкіл-N(R^a)-, C_{1-6}алкіл-N(R^a)-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-N(R^a)-, C_{1-6}алкіл-N(R^a)-карбоніл-N(R^a)-, C_{1-6}алкіл-N(R^a)-SO_2-, C_{1-6}алкіл-SO_2-N(R^a)-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-N(R^a)-, C_{1-6}алкілкарбоніл-N(R^a)-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкіл-N(R^a)-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкоксіC_{1-6}алкіл-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-S(O)$_w$-, C_{1-6}алкіл-N(R^a)-, C_{1-6}алкіл-N(R^a)-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-N(R^a)-, C_{1-6}алкіл-N(R^a)-карбоніл-N(R^a)-, C_{1-6}алкіл-N(R^a)-SO_2-, C_{1-6}алкіл-SO_2-N(R^a)-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-N(R^a)-, C_{1-6}алкілкарбоніл-N(R^a)C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкіл-N(R^a)-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкокси-C_{1-6}алкіл може бути необов'язково заміщеним R^P, фенілом, фенокси, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарил-(NR^a)-, гетероциклілом, гетероциклілокси або гетероцикліл-N(R^a)-; і при цьому вказаний гетероарил або феніл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з R^f; і при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з R^g; і при цьому якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент –NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h;

R^{D1} і R^{D2}, кожний незалежно, можуть бути вибраними з групи, що складається з водню, фтору, гідроксилу, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано або гідроксилу;

R^{D3} і R^{D4}, кожний незалежно, можуть бути вибраними з групи, що складається з водню, фтору, гідроксилу, ціано, C_{1-3}алкілу або C_{1-3}алкокси; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-3}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або N(R^aR^b);

R^{D5} і R^{D6}, кожний незалежно, можуть бути вибраними з групи, що складається з водню, фтору, гідроксилу, ціано, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними замісником або замісниками, вибраними з групи, що складається з: одного або більше атомів фтору, ціано, гідроксилу або N(R^aR^b);

R^{C1} може бути вибраним з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або

більше атомами фтору;

R^{C2} може бути вибраним з групи, що складається з водню, галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше атомами фтору або групою, вибраною з ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{N1} може бути вибраним з групи, що складається з водню або C_{1-2}алкілу;

R^{N2} може бути вибраним з групи, що складається з водню або C_{1-2}алкілу;

R^{N3} може бути вибраним з групи, що складається з водню, C_{1-3}алкілу або C_{1-2}алкілкарбонілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщеними замісником або замісниками, вибраними з групи, що складається з: одного або більше атомів фтору, ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{N4} може бути вибраним з групи, що складається з водню, C_{1-3}алкілу або C_{1-2}алкілкарбонілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщеними замісником або замісниками, вибраними з групи, що складається з: одного або більше атомів фтору, ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^a і R^b можуть бути незалежно вибраними, для кожного випадку, з групи, що складається з водню і C_{1-3}алкілу; при цьому C_{1-3}алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з фтору, ціано, оксо і гідроксилу;

або R^a і R^b, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-6-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; при цьому вказане 4-6-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору, ціано, оксо або гідроксилу;

R^f може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з R^P, водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$- можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з R^P;

R^g може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з R^P, водню, оксо, C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$- можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з R^P;

R^h може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-, R^iR^jN-карбоніл- і R^iR^jN-SO_2-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}алкеніл, C_{3-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл і C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл- можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з R^P;

R^i і R^j можуть бути незалежно вибраними, для кожного випадку, з групи, що складається з водню, C_{1-4}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, гетероциклілу і гетероциклілкарбонілу; при цьому C_{1-4}алкіл і C_{3-6}циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з фтору, гідроксилу, ціано, R^aR^bN-, R^aR^bN-карбоніл- і C_{1-3}алкокси, і при цьому гетероцикліл і гетероциклілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщеними одним або більше замісниками, вибраними з C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, гало-C_{1-6}-алкілу, гідроксил-C_{1-6}-алкілу, R^aR^bN-C_{1-6}алкіл- і C_{1-6}-алкокси-C_{1-6}-алкілової групи; і при цьому якщо вказаний гетероцикліл або гетероциклілкарбоніл містить фрагмент –NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщеним однією або більше групами C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$- і C_{1-6}-алкілкарбонілу;

або R^i і R^j, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; при цьому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним біля атома вуглецю одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору, гідроксилу, оксо, ціано, C_{1-6}алкілу, C_{1-6}алкокси, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO_2- і R^aR^bN-карбоніл-; при цьому вказаний C_{1-6}алкіл або C_{1-6}алкокси може бути необов'язково заміщеним фтором, гідроксилом або ціано; і при цьому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщеним біля атома азоту одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з C_{1-6}алкілу і R^aR^bN-карбоніл-; і при цьому вказаний C_{1-6}алкіл може бути необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з групи, що складається з фтору, гідроксилу, ціано;

R^P може бути незалежно вибраним, для кожного випадку, з групи, що складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-6}алкокси, R^iR^jN-, R^iR^jN-карбоніл-, $R^iR^jN-SO_2$- і R^iR^jN-карбоніл-$N(R^a)$-;

та її фармацевтично прийнятні солі, стереоізомери, складні ефіри і проліки.

[0064] В деяких варіантах втілення, RA1 трициклічної сполуки Формули IV може бути воднем або фтором.

[0065] В інших варіантах втілення, RA2 трициклічної сполуки Формули IV може бути вибраним з групи, що складається з водню, RiRjN, гетероциклілу, С1-6алкілу, С3-6алкенілу, С3-6циклоалкілу, С1-6алкокси, гетероцикліл-NRa-карбоніл-С1-6алкілу і гетероцикліл-карбоніл-NRa-С1-6алкілу; при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщеним однією або більше групами Rg; і при цьому якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент –NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщеним однією або більше групами Rh; і при цьому вказаний С1-6алкіл, С3-6алкеніл, С3-6циклоалкіл і С1-6алкокси може бути необов'язково заміщеним однією або більше групами RP.

[0066] В даному документі передбачені також сполуки, які можуть бути вибраними з групи, що складається з: цис-(3aRS, 9bRS)-7-(бензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2Н-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти; цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-діетиламінопропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2Н-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти; цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-{піролідин-1-іл}пропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2Н-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти; цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2Н-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти; цис-(3aR, 9bR)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2Н-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти; цис-(3aS, 9bS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2Н-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти; 7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти форміатної солі; 7-(бензолсульфоніламіно))-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти форміатної солі; цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aS, 7bR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-((E)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(4-диметилімін-бутиламіно)-бензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2Н-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2-(3-діетиламінопропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aS, 7bR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aS, 7bR)-5-[2((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aS, 7bR)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)-бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aS, 7bR)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-

диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2-(4-диметилімінбутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aS, 7bR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(5-диметиламінопентиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aS, 7bR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)-етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(3-гідроксиазетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-іл)пропіл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобутил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[N-(4-диметиламінобутил)-N-метиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-етилазетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(піролідин-1-іл)-етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aS, 7bR)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламінометил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутириламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропілкарбамоїл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-етилпіролідин-2-іл)етиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-2-іл)етиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-N, N,-діетиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламіно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(1-етилазетидин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aS, 7bR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;

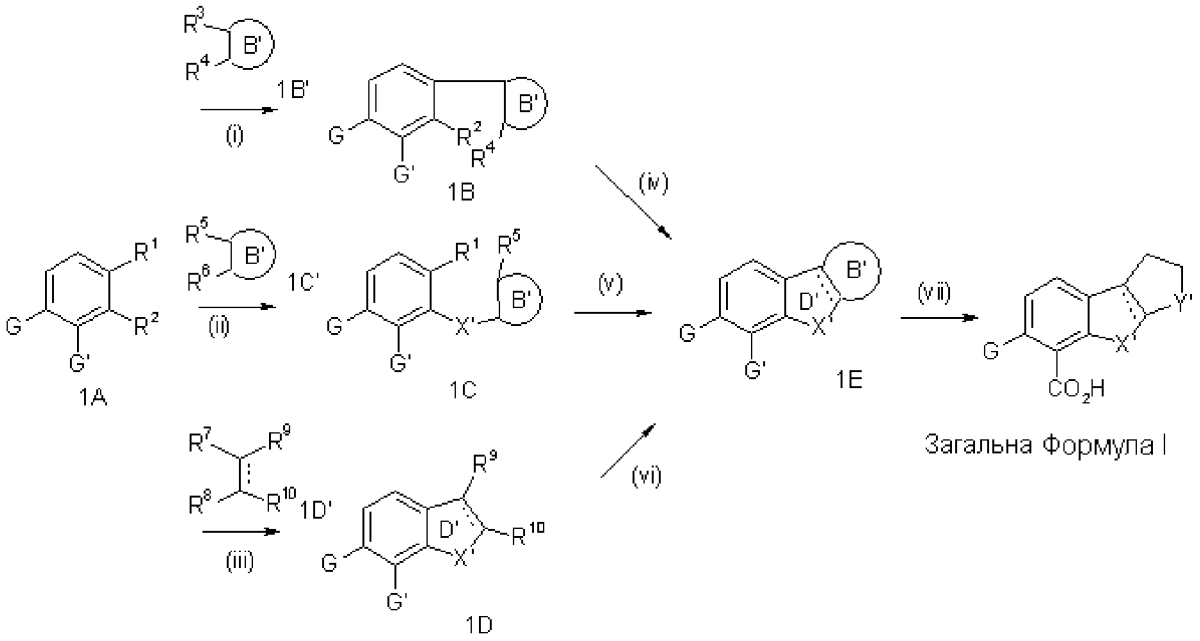
(1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламінометил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламінометил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)аміно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)аміно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(1-етилазетидин-3-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-азабіцикло-[2.2.2]окт-3-ил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((S)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-іламіно)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-етилпіролідин-3-іл)аміно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-іл)аміно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламіно-2-метилпроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)етиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)етиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS) -5-[2-(1-етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти; (1aR, 7bS)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-2-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти; і її фармацевтично прийнятних солей, стереоізомерів, складних ефірів і проліків.

[0067] Способи одержання сполук, описаних в даному документі, представлені нижче з посиланням на Схеми 1-3. В реакціях, описаних нижче, може бути необхідним захист хімічно активних функціональних груп (таких як гідроксил, аміно, тіо або карбоксильні групи), щоб виключити їх небажану участь у вказаних реакціях. Застосування таких груп в способах, де необхідне їх введення та видалення, відомі фахівцям в даній галузі (наприклад, дивись Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis. 2-е видання (1999)). Стадія зняття захисту може бути кінцевою стадією синтезу, так що зняття захисних груп дає сполуки Формули I, описані в даному документі або представлені, наприклад, загальною формулою I нижче. Вихідні матеріали, що застосовуються в наступних схемах, можна придбати на комерційні основі або одержати за допомогою способів, описаних в хімічній літературі, або адаптувати з застосуванням способів, відомих фахівцям в даній галузі. Порядок виконання стадій може змінюватись залежно від груп, що вводяться, та використовуваних реагентів, але зрозумілий фахівцям в даній галузі.

[0068] Загальна стратегія синтезу, що використовується для одержання трициклічних сполук загальної формули I, зображена на Схемі 1. Трициклічну систему можна зібрати різними шляхами, виходячи з належним чином заміщеного і захищеного фенілового кільця 1A. Група G" являє собою належним чином захищену карбонову кислоту, таку як метил- або трет-бутилкарбоксилат, або являє собою функціональну групу, яку можна легко перетворити в карбонову кислоту, таку як нітрил або альдегід. Група G являє собою сульфонамідну групу або функціональну групу, яку потім можна перетворити в сульфонамідну групу, таку як належним чином захищений анілін. Кільце B" може бути безпосередньо приєднане до заміщеного фенілового кільця з утворенням проміжної сполуки 1B, а потім може бути утворене кільце D"

шляхом внутрішньомолекулярної реакції з утворенням проміжної сполуки 1E. Як альтернатива, кільце B" може бути приєднане до заміщеного фенілового кільця 1A через лінкер, X", з утворенням проміжної сполуки 1C, а потім може бути утворене кільце D" шляхом внутрішньомолекулярної реакції з утворенням проміжної сполуки 1E. Як альтернатива, кільце D" може бути утворене на заміщеному феніловому кільці з утворенням проміжної сполуки 1D, а потім з'єднане з кільцем B" з утворенням проміжної сполуки 1E. Для забезпечення заданих насичених або частково ненасичених кільцевих систем можуть бути необхідними модифікації кілець B" і D", і вони можуть бути виконані до утворення трициклічного ядра або після нього. Наприклад, якщо кільце B" являє собою дигідро- або тетрагідрофуран, воно воно може бути одержане з відповідної фуранової сполуки гідруванням в присутності металічного каталізатора (наприклад, паладію або гідроксиду паладію на твердій підложці, такій як вуглець) в розчиннику (такому як етилацетат, етанол або діоксан), необов'язково в присутності кислоти (такої як оцтова кислота). Гідрування можна здійснити на будь-якій стадії в ході синтезу сполук, як до, так і після утворення трициклічного ядра. Сполуки Формули I можуть бути одержані з проміжної сполуки 1E видаленням всіх захисних груп. Як альтернатива, для 1E можуть бути виконані додаткові модифікації, такі як модифікації в G, до видалення всіх захисних груп, з утворенням сполук загальної формули I. Конкретні стадії процессу синтезу більш детально описані нижче.

СХЕМА 1



[0069] На схемі 1, стадія (i), сполуки структури 1A можуть бути зв'язаними в діапазоні умов в сполуки структури 1B", де B" являє собою відповідне кільце для одержання сполук типу 1B. Для введення кільця B" може бути необхідним ряд стадій і одержання ряду проміжних сполук. Також можуть бути потрібні захисні групи. Якщо R1 являє собою відхідну групу (таку як галогенід або трифлат), то 1B" може бути перетворене на 1B утворенням вуглець-вуглецевого зв'язку. Вуглець-вуглецевий зв'язок може бути утворений взаємодією сполук структури 1B", де R3 являє собою групу борану, боронату або боронової кислоти (таку як 2-формілфуран-3-боронат), в присутності паладієвого каталізатора (такого як хлорид паладію dppf або трис-(дибензиліденацетон)дипаладій), в присутності основи (такої як карбонат цезію) і відповідного реагента (такого як фосфін, наприклад, три-третбутилфосфонію тетрафторборат або трифенілфосфін) у відповідному розчиннику (такому як діоксан, вода або тетрагідрофуран, або їх суміші) і за відповідних умов (таких як нагрівання, наприклад, нагрівання при 80-120 °C протягом 1-2 годин або мікрохвильове опромінення при 120-160 °C протягом від 10 хвилин до 1 години), для одержання 1B. Фахівцям в даній галузі відомі чисельні реагенти та умови для зв'язування органоборонатів, боронатів і боронових кислот зі сполуками, такими як 1A. [Наприклад, дивись Suzuki, Chem. Rev. 1995, 95, 2457; Suzuki, Modern Arene Chemistry 2002, 53-106].

[0070] Як альтернатива, вуглець-вуглецевий зв'язок на схемі 1, стадія (i) може бути утворений зв'язуванням сполук структури 1B", в яких B" являє собою відповідне кільце, і де R3 являє собою триалкілстанан (такий як три-н-бутилстанан) з сполуками структури 1A, де R1

являє собою відхідну групу (таку як галогенід або трифлат) в присутності паладієвого каталізатора (такого як паладію хлорид dppf), у відповідному розчиннику (такому як димет або тетрагідрофуран) і за відповідних умов (таких як нагрівання при 80-120 °С протягом 1-2 годин або мікрохвилями при 120-160 °С протягом від 10 хвилин до 1 години), для одержання 1В. Фахівцям в даній галузі відома велика кількість відповідних реагентів і умов для зв'язування стананів з арилгалогенідами, такими як 1А. [Наприклад, дивись Smith, March, March's Advanced Organic Chemistry, 5е видання, Wiley: Нью-Йорк, 2001, сс. 931-932; De Souza, Current Organic Synthesis 2006, 3(3), 313-326.].

[0071] Як альтернатива, сполуки структури 1А, де R1 являє собою відхідну групу (таку як галогенід або трифлат), можуть бути оброблені, наприклад, диборонатом (таким як біс-пінаколатодибор) в присутності паладієвого каталізатора (такого як хлорид паладію dppf) і основи (такої як ацетат калію або диізопропіламін) у відповідному розчиннику (такому як суміш діоксану і води) і за відповідних умов (таких як нагрівання, наприклад, при 80-120 °С протягом 1-2 годин або мікрохвилями при 120-160 °С протягом від 10 хвилин до 1 години), для одержання сполуки структури 1А, де R1 являє собою боронат. Фахівцям в даній галузі відома велика кількість відповідних реагентів і умов для перетворення арилгалогеніду (або арилтрифталату) в арилборонат (або арилборан) [наприклад, дивись Marshall Chemtracts 2000, 13(4), 219-222]. Арилборонат (або арилборан), утворений таким чином, що може бути потім оброблений сполуками структури 1В" (де R3 являє собою галоген або трифлат) в присутності відповідних реагентів, таких як фосфін (наприклад, три-трет-бутилфосфонію тетрафторборат), основи (такої як карбонат цезію) і каталізатора (такого як тріс-(дибензиліденацетон)дипаладій) у відповідному розчиннику (такому як суміш води і діоксану) за відповідних умов (таких як нагрівання при 80-120 °С протягом 1-2 годин або мікрохвилями при 120-160 °С протягом від 10 хвилин до 1 години), для одержання сполук структури 1В.

[0072] На схемі 1, стадія (iv), групи R2 і R4 сполуки 1В можуть бути зв'язаними разом для одержання групи X", яка утворює D'-кільце. R2 або R4 на стадії (i) можуть бути замасковані захисними групами, а перед утворенням групи X" може знадобитись зняття захисної групи. Як альтернатива, може бути необхідна хімічна модифікація R2 або R4 перед утворенням групи X". Наприклад, якщо R2 або R4 являє собою нітрогрупу, то ця група може бути відновлена, наприклад, з використанням водню в присутності відповідного каталізатора (такого як паладій на твердій підложці, такій як вуглець); або обробкою неорганічним відновником (таким як хлорид олова (II) в ДМФ), з утворенням аміногрупи. Наприклад, якщо R2 або R4 являє собою гідроксіалкілову групу, то ця група може бути оброблена окисником (таким як реагент Джонса або діоксид марганцю) з утворенням альдегіду; або іншим окисником (таким як перманганат калію) з утворенням карбонової кислоти. Наприклад, якщо R2 або R4 являє собою альдегід, то ця група може бути оброблена окисником (таким як перманганат калію) з утворенням карбонової кислоти, або відновником (таким як боргідрид натрію) з утворенням спирту. Наприклад, якщо R2 або R4 являє собою кетон, то ця група може бути оброблена відновником (таким як боргідрид натрію) з утворенням вторинного спирту. Наприклад, якщо R2 або R4 являє собою карбонову кислоту або складний ефір, то ця група може бути оброблена відновником (таким як алюмогідрид літію) з утворенням спирту. Наприклад, якщо R2 або R4 являє собою алкенову групу, то ця група може бути оброблена бораном (таким як 9-боробіциклононан) і перетворена в первинний або вторинний спирт.

[0073] Утворення лінкеру X" може бути виконане рядом способів, відомих фахівцям в даній галузі. Наприклад, якщо одна з двох груп R2 і R4 являє собою гідроксил, а інша являє собою заміщений алкіловий спирт, то 1В може бути оброблене дегідратуючим агентом (таким як диізопропілазодикарбоксилат) в присутності фосфіну (такого як трифенілфосфін) для одержання 1Е, де X" являє собою простий ефір. Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R4 являє собою гідроксил, а інша група являє собою алкілову групу, заміщену відхідною групою (такою як галоген, тозилат або трифлат), то 1В може бути оброблене основою (такою як диізопропілетиламін, карбонат калію або гідрид натрію) з утворенням 1Е, де X" являє собою простий ефір.

[0074] Як альтернатива, якщо одна з груп R2 або R4 являє собою карбонову кислоту, а інша група являє собою алкілгалогенід або сульфонат, то 1В може бути оброблене основою, такою як диізопропілетиламін, карбонат калію або гідрид натрію, з утворенням 1Е, де X" являє собою складний ефір.

[0075] Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R4 являє собою гідроксил або заміщений алкіловий спирт, а інша група являє собою карбонову кислоту або складний ефір карбонової кислоти, то 1В може бути оброблене кислотою (такою як хлороводнева кислота) або дегідратуючим агентом (таким як дициклогексилкарбодиамід або оцтовий ангідрид) для

одержання 1E, де X" являє собою складний ефір.

[0076] Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R4 у 1B являє собою гідроксил або заміщений алкіловий спирт, а інша група являє собою карбонову кислоту, то вказана карбонова кислота може бути спочатку перетворена в змішаний ангідрид (наприклад, обробкою 2,4,6-трихлорбензоїлхлоридом) або в активований складний ефір (наприклад, обробкою HATU в присутності основи, такої як диізопропілетиламін або піридин), а отриманий змішаний ангідрид або активований складний ефір може бути потім оброблений основою (такою як диізопропілетиламін, піридин або карбонат калію) з утворенням 1E, де X" являє собою складний ефір.

[0077] Як альтернатива, якщо одна з груп R2 або R4 у 1B являє собою амін або заміщений алкіламін, а інша група являє собою карбонову кислоту, то карбонова кислота може бути перетворена в активований складний ефір (наприклад, обробкою HATU і основою, такою як диізопропілетиламін або піридин, або TBTU в присутності N-метилморфоліну), а отриманий активований складний ефір може бути потім оброблений основою для одержання 1E, де X" являє собою амід.

[0078] Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R4 у 1B являє собою амін або заміщений алкіламін, а інша група являє собою карбонову кислоту, то 1B може бути потім оброблене дегідратуючим агентом (таким як диізопропілкарбодиамід) з утворенням 1E, де X" являє собою амід.

[0079] Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R4 являє собою амін або заміщений алкіламін, а інша група являє собою алкілову групу, заміщену відхідною групою (такою як галоген, тозилат або трифлат), то 1B може бути оброблене основою (такою як диізопропілетиламін, піридин або карбонат калію) з утворенням 1E, де X" являє собою заміщений амін.

[0080] Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R4 являє собою альдегід, а інша група являє собою фосфорин (такий як алкілтрифенілфосфорин) або алкілфосфонат (такий як діетиловий ефір алкілфосфонової кислоти), то 1B може бути оброблене основою (такою як диізопропілетиламін, карбонат калію або гексметилдисилазид натрію) з утворенням 1E, де X" являє собою алкен, який може бути або може не бути додатково заміщеним.

[0081] Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R4 являє собою амін, а інша група являє собою альдегід, то 1B може бути оброблене кислотою (такою як п-толуолсульфонова кислота) або кислотою Льюїса (такою як тетрахлорид олова) для одержання 1E, де X" являє собою -CR=N- або -N=CR-.

[0082] На схемі 1, стадія (ii), сполуки структури 1A можуть взаємодіяти з 1C" з утворенням лінкера X" і давати сполуки структури 1C. Для утворення лінкера X" в сполуках структури 1C може знадобитись ряд стадій і одержання ряду проміжних сполук, а також може знадобитись ряд стадій використання захисних груп.

[0083] Наприклад, якщо одна з двох груп R2 або R6 являє собою гідроксильну групу, а інша група являє собою заміщений алкіловий спирт, то 1A і 1C" можуть бути оброблені дегідратуючим агентом (таким як диізопропілазодикарбоксилат) в присутності фосфіну (такого як трифенілфосфін), для одержання 1C, де X" являє собою простий ефір. Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R4 являє собою гідроксил, а інша група являє собою алкілову групу, заміщену відхідною групою (такою як галоген або мезилат), то 1A і 1C" можуть бути оброблені основою (такою як диізопропілетиламін, карбонат калію або гідрид натрію) з утворенням 1C, де X" являє собою простий ефір.

[0084] Як альтернатива, на схемі 1, стадія (ii), якщо одна з двох груп R2 або R6 являє собою гідроксил або алкіловий спирт, а інша група являє собою карбонову кислоту, то вказана карбонова кислота може бути перетворена в ацилгалогенід (наприклад, обробкою тіонілхлоридом або оксалілхлоридом) або в змішаний ангідрид (наприклад, обробкою 2,4,6-трихлорбензоїлхлоридом в присутності основи, такої як диізопропілетиламін), або в активований складний ефір (наприклад, обробкою HATU в присутності основи, такої як диізопропілетиламін або піридин, або обробкою диізопропілкарбодиамідом в присутності HOBT), потім 1A і 1C' можуть бути зв'язаними з утворенням 1C, де X' являє собою складний ефір.

[0085] Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R6 являє собою амін або алкіламін, а інша група являє собою карбонову кислоту, то вказана карбонова кислота може бути перетворена в ацилгалогенід (наприклад, обробкою тіонілхлоридом або оксалілхлоридом) або в змішаний ангідрид (наприклад, обробкою 2,4,6-трихлорбензоїлхлоридом в присутності основи, такої як диізопропілетиламін), або в активований складний ефір (наприклад, обробкою HATU в присутності диізопропілетиламіну або піридину, або обробкою диізопропілкарбодиамідом в

присутності HOBT), потім 1A і 1C' можуть бути зв'язаними з утворенням 1C, де X' являє собою амід.

[0086] Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R6 являє собою амін або заміщений алкіламін, а інша група являє собою алкілову групу, заміщену відхідною групою (такою як галоген або трифлат), то 1A і 1C" можуть бути оброблені основою (такою як диізопропілетиламін, піридин або карбонат калію) з утворенням 1C, де X" являє собою заміщений амін.

[0087] Як альтернатива, якщо одна з двох груп R2 або R6 являє собою альдегід, а інша група являє собою фосфорин (такий як алкілтрифенілфосфорин) або алкілфосфонат (такий як діетиловий ефір алкілфосфонової кислоти), то 1A і 1C" можуть бути оброблені основою (такою як диізопропілетиламін або карбонат калію, або гексметилдисилазид натрію) з утворенням 1C, де X" являє собою алкен, який може бути або може не бути додатково заміщеним.

[0088] На схемі 1, стадія (v), сполуки структури 1E можуть бути одержані з сполук структури 1C взаємодією груп R1 і R5 в діапазоні умов для утворення вуглець-вуглецевого зв'язку. Якщо одна з груп R1 або R5 являє собою відхідну групу (таку як галогенід або трифлат), а інша група являє собою боран, боронат або боронову кислоту, то, в присутності паладієвого каталізатора (такого як хлорид паладію dppf) і в присутності основи (такої як карбонат цезію), у відповідному розчиннику (такому як діоксан, вода або тетрагідрофуран, або їх суміші) і за відповідних умов (таких як нагрівання, наприклад, нагрівання при 80-120 °C протягом 1-2 годин або мікрохвильове опромінювання при 120-160 °C протягом від 10 хвилин до 1 години), 1C може бути перетворене на 1E. Фахівцям в даній галузі відома велика кількість відповідних реагентів і умов для зв'язування органоборонатів, боронатів і боронових кислот для одержання сполук типу 1E.

[0089] Як альтернатива, якщо одна з груп R1 або R5 являє собою відхідну групу (таку як галогенід або трифлат), а інша група являє собою триалкілстанан, то вуглець-вуглецевий зв'язок може бути утворений в присутності паладієвого каталізатора (такого як хлорид паладію dppf), у відповідному розчиннику (такому як диметоксіетан або тетрагідрофуран) і за відповідних умов (таких як нагрівання при 80-120 °C протягом 1-2 годин або мікрохвильове опромінювання при 120-160 °C протягом від 10 хвилин до 1 години) для одержання 1E. Фахівцям в даній галузі відома велика кількість відповідних реагентів і умов для зв'язування арил- або гетероарилстананів в арил- або гетероарилгалогеніди.

[0090] На схемі 1, стадія (iii) сполуки структури 1A можуть взаємодіяти в діапазоні умов з проміжними сполуками типу 1D" для одержання сполук структури 1D, де D" являє собою шести - або семичленне конденсоване гетероциклічне кільце, а R9 і R10 являють собою відповідні функціональні групи, які можуть бути використані для одержання B'-кільця. Групи R1 і R7 можуть взаємодіяти між собою з утворенням вуглець-вуглецевого зв'язку, а групи R2 і R8 можуть взаємодіяти між собою з утворенням групи X". Способи утворення біциклічних сполук структури 1D з заміщених фенілових кілець структури 1A добре відомі фахівцям в даній галузі (дивись Comprehensive Heterocyclic Chemistry Ed.: Katritzky, Ramsden, Scriven, and Taylor, Elsevier, 2008).

[0091] Наприклад, сполука структури 1A, де R2 являє собою гідроксильну групу, а R1 являє собою водень, може бути оброблене належним чином захищеною і заміщеною 3-галопропановою кислотою або складним ефіром у відповідному розчиннику (такому як тетрагідрофуран або диметилформамід) і в присутності основи (такої як карбонат натрію або диізопропілетиламін) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, для одержання сполуки типу 1A, де R2 являє собою заміщену оксипропанову кислоту або складний ефір. Ця проміжна сполука може бути оброблена відповідним реагентом (таким як сильна кислота, наприклад, трифлатна кислота) з утворенням 1D, де R9 являє собою оксо, R10 являє собою водень, і X" являє собою -OCH2-.

[0092] Як альтернатива, сполука структури 1A, де R2 являє собою гідроксил, і R1 являє собою водень, може бути оброблена пропаргілгалогенідом або тозилатом в присутності основи (такої як карбонат калію або карбонат цезію) в розчиннику (такому як ацетон) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, з утворенням сполуки типу 1A, в якій R2 являє собою пропаргілоксильну групу. Ця проміжна сполука може бути нагрітою до ~200 °C або обробленою відповідним каталізатором (таким як золотий каталізатор, наприклад, трифламід трифенілфосфін золота) у відповідному розчиннику (такому як толуол) при температурі від 80 °C до температури дефлегмації розчинника, для одержання сполуки структури 1D, де X" являє собою -OCH2-, R9 і R10 являють собою H, і зв'язок між ними являє собою подвійний зв'язок (тобто хромен).

[0093] Додаткова модифікація проміжних сполук структури 1D, що мають подвійний зв'язок

біля атомів вуглецю, до яких приєднані R9 і R10 (таких як хромен), може бути досягнута, наприклад, обробкою гідроборуючим агентом (таким як комплекс боран-ТГФ) з наступним окисленням, наприклад, пероксидом водню з утворенням суміші сполук структури 1D, де X" являє собою OCH2, R9 являє собою H, а R10 являє собою гідроксильну групу, і де X" являє собою -OCH2-, R9 являє собою гідроксил, а R10 являє собою H, які можуть бути розділені хроматографією.

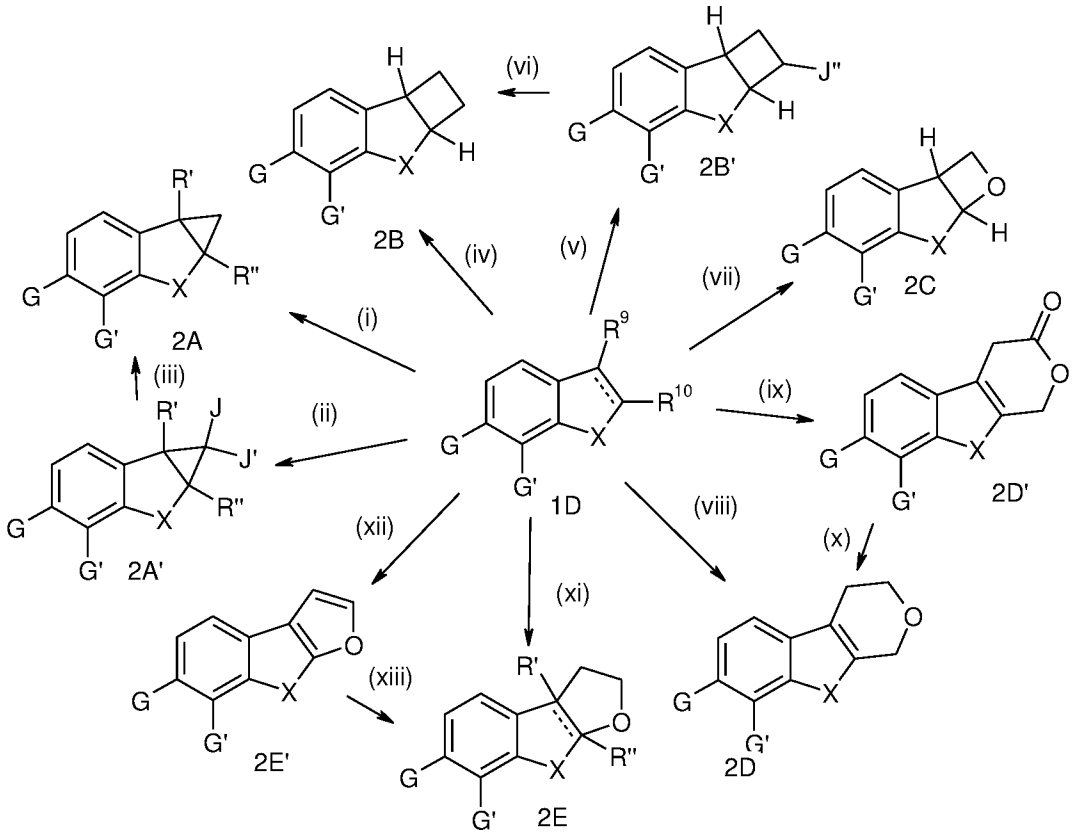
[0094] Може бути виконана додаткова модифікація проміжної сполуки структури 1D, в якій один з R9 і R10 являє собою H, а інший являє собою гідроксил. Наприклад, ця проміжна сполука може бути оксиленою обробкою окислювачем (таким як перйодинан Десс-Мартіна) з утворенням сполуки структури 1D, в якій один з R9 і R10 являє собою H, а інший являє собою оксо.

[0095] Як альтернатива, сполука структури 1A, в якій R1 являє собою відповідну групу (таку як галоген, наприклад, бром або йод, або трифлат), і R2 являє собою захищений амін (такий як ацетамід або трифторацетамід), може бути зв'язаним з кінцевим алкіном в присутності паладієвого каталізатора (такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)), необов'язково в присутності додаткового мідного каталізатора (такого як йодид міді (I)) в присутності основи або солі (такої як триетиламін або ацетат калію), в розчиннику (такому як тетрагідрофуран або диметилформамід) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, або опроміненням в мікрохвильовому реакторі при температурі від 100 °C до 160 °C, для одержання сполуки структури 1A, в якій R1 являє собою заміщений алкін, а R2 являє собою захищений амін (такий як ацетамід або трифторацетамід). Як альтернатива, сполука структури 1A, в якій R1 являє собою відповідну групу (таку як галоген, наприклад, бром або йод, або трифлат), а R2 являє собою захищений амін (такий як ацетамід або трифторацетамід), може бути зв'язаним з ацетиленовим станаоном в присутності паладієвого каталізатора (такого як хлорид паладію dppf) у відповідному розчиннику (такому як діоксан, диметоксіетан або тетрагідрофуран) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, або, як альтернатива, опроміненням в мікрохвильовому реакторі при температурі від 100 °C до 160 °C, з утворенням сполуки структури 1A, в якій R1 являє собою алкін, а R2 являє собою захищений амін (такий як ацетамід або трифторацетамід).

[0096] На схемі 1, стадія (iii), сполука структури 1A, в якій R1 являє собою належним чином заміщений алкін, а R2 являє собою захищений амін (такий як ацетамід або трифторацетамід), може бути оброблене основою (такою як карбонат калію або метоксид натрію) у відповідному розчиннику (такому як ацетон, ДМФ або метанол) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, для одержання сполуки структури 1D, в якій X" являє собою NH. Як альтернатива, сполука структури 1A, в якій R1 являє собою належним чином заміщений алкін, а R2 являє собою захищений амін (такий як ацетамід або трифторацетамід), може бути оброблене паладієвим каталізатором (таким як біс-(трифенілфосфін)паладію хлорид) в присутності основи (такої як триетиламін) і відповідного каталізатора (такого як йодид міді (I)), в розчиннику (такому як диметилформамід) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, з утворенням сполуки структури 1D, в якій X' являє собою NH.

[0097] Загальна стратегія синтезу для одержання 1D показана на схемі 2.

СХЕМА 2



[0098] На схемі 2, сполуки структури 1D можуть бути перетворені в різні сполуки структури 1E, з використанням реакцій, відомих фахівцям в даній галузі. В деяких випадках можуть знадобитись модифікації груп R9 і R10 в 1D для забезпечення можливості створення заданих кільцевих систем. Фахівцям в даній галузі зрозуміло, що перед реакцією може знадобитись ряд стадій захисту різних функціональних груп. Конкретні стадії цих способів синтезу детально описані нижче.

[0099] На схемі 2, стадія (i), 1D, в якому обидва R9 і R10 являють собою H, а зв'язок між атомами вуглецю являє собою подвійний зв'язок, може бути оброблене діетилцинком і дийодметаном, необов'язково в присутності додаткових реагентів (таких як трифтороцтова кислота або йодид цинку) в розчиннику (такому як 1,2-дихлоретан) при температурі від -78 °C до кімнатної температури, для одержання сполук структури 2A, в яких кільце B" являє собою циклопропіловое кільце. Як альтернатива, сполуки структури 1D, в яких обидва R9 і R10 являють собою H, а зв'язок між атомами вуглецю являє собою подвійний зв'язок, можуть бути оброблені триметилсульфоксонію йодидом або триметилсульфонію йодидом в присутності основи (такої як гідрид натрію) в розчиннику (такому як диметилсульфоксид) при температурі від кімнатної температури до 100 °C. Як альтернатива, сполуки структури 1D, в яких обидва R9 і R10 являють собою H, а зв'язок між атомами вуглецю являє собою подвійний зв'язок, можуть бути оброблені діазометаном в присутності каталізатора (такого як ацетат паладію) в розчиннику, такому як діетиловий ефір, при температурі від 0 °C до кімнатної температури.

[00100] Як альтернатива, сполуки структури 2A можуть бути одержані двостадійним способом. Наприклад, на схемі 2, стадія (ii), 1D, в якому обидва R9 і R10 являють собою H, а зв'язок між атомами вуглецю являє собою подвійний зв'язок, може бути оброблене триметилсилілдіазометаном в присутності каталізатора (такого як ацетат паладію) в розчиннику (такому як діетиловий ефір) при температурі від 0 °C до кімнатної температури, з утворенням проміжної сполуки 2A", в якій J являє собою H, а J" являє собою триметилсилілову групу. На схемі 2, стадія (iii), проміжні сполуки 2A", в яких J являє собою H, а J" являє собою триметилсилілову групу, можуть бути перетворені в сполуки структури 2A обробкою джерелом фториду (наприклад, тетрабутиламонію фторидом) в розчиннику (такому як тетрагідрофуран) при температурі від 0 °C до кімнатної температури.

[00101] Як альтернатива, на схемі 2, стадія (ii), 1D, в якому обидва R9 і R10 являють собою H, а зв'язок між атомами вуглецю являє собою подвійний зв'язок, може бути оброблене галоформом (таким як хлороформ або бромоформ) в присутності основи, такої як гідроксид

натрію або трет-бутоксид калію, в присутності каталізатора (такого як триетилбензиламонію хлорид або тетрабутиламонію бромід) в суміші води і галогенованого розчинника (такого як дихлорметан або дихлоретан), або як альтернатива в надлишку галоформу при температурі від кімнатної температури до 80 °С, для одержання проміжної сполуки 2A", у якому обоє J і J" являють собою хлор або бром. На схемі 2, стадія (iii), проміжні сполуки 2A", в яких обидва J і J" являють собою хлор або бром, можуть бути перетворені в сполуки структури 2A обробкою основою (такою як метоксид натрію або трет-бутоксид натрію) в розчиннику (такому як тетрагідрофуран) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника. Як альтернатива, проміжні сполуки 2A", в яких обидва J і J" являють собою хлор або бром, можуть бути перетворені в сполуки структури 2A відновленням; наприклад, обробкою алюмогідридом літію в розчиннику (такому як тетрагідрофуран) при температурі від 0 °С до температури дефлегмації розчинника, або як альтернатива, наприклад, гідрогенуванням з використанням каталізатора (такого як паладій на вуглеці) в розчиннику (такому як метанол або етанол), необов'язково в присутності основи (такої як триетиламін). Як альтернатива, проміжні сполуки 2A", в яких обидва J і J" являють собою хлор або бром, можуть бути перетворені в сполуки структури 2A за радикальних умов; наприклад, обробкою гідридом олова (таким як гідрид трибутилолова), необов'язково в присутності радикального ініціатора (такого як азо-біс-ізобутиронітрил) в розчиннику (такому як толуол) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника.

[00102] На схемі 2, стадія (iv), 1D, в якому X" містить карбоніл (наприклад, де X" являє собою –O-C(O)-), і обидва R9 і R10 являють собою H, а зв'язок між атомами вуглецю являє собою подвійний зв'язок, може бути перетворене у відповідні сполуки 2B обробкою етиленом в розчиннику (такому як дихлорметан) за фотохімічних умов.

[00103] Як альтернатива, сполуки структури 2B можуть бути одержані багатостадійним способом. Наприклад, на схемі 2, стадія (v), 1D, в якому обидва R9 і R10 являють собою H, а зв'язок між атомами вуглецю являє собою подвійний зв'язок, може бути оброблене акрилатом (таким як етилакрилат) в розчиннику (такому як цетонітрил) за фотохімічних умов, для одержання проміжної сполуки 2B", в якій J'' являє собою складноефірну групу (таку як етиловий складний ефір). Цей складний ефір може бути гідролізований, наприклад, обробкою гідроксидом натрію або гідроксидом літію в розчиннику, такому як водний етанол або водний діоксан, при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, з утворенням проміжної сполуки структури 2B", в якій J'' являє собою карбонову кислоту. На схемі 2, стадія (vi), кислота може бути видалена, наприклад, нагріванням, наприклад, в хіноліні, необов'язково в присутності каталізатора (такого як мідь) приблизно до 200 °С.

[00104] На схемі 2, стадія (vii), 1D, в якому R10 являє собою гідроксил, а R9 являє собою групу CH2OH, може бути оброблене сульфонілхлоридом (таким як 4-толуолсульфонілхлорид або метансульфонілхлорид) в присутності основи (такої як триетиламін), необов'язково в присутності 4-диметиламінопіридину, в розчиннику (такому як дихлорметан або толуол) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника. Продукт може бути оброблений основою (такою як триетиламін, диізопропілетиламін або гідрид натрію) у відповідному розчиннику (такому як дихлорметан, тетрагідрофуран або ДМФ) для одержання сполуки структури 2C.

[00105] На схемі 2, стадія (viii), 1D, в якому R9 являє собою CH2CH2OH, і R10 являє собою CH2OH, може бути перетворене на сполуки 2D. Може знадобитись ряд стадій захисту однієї з гідроксильних груп, а другу обробляють сульфонілхлоридом (таким як 4-толуолсульфонілхлорид або метансульфонілхлорид) в присутності основи (такої як триетиламін), необов'язково в присутності 4-диметиламінопіридину, в розчиннику (такому як дихлорметан або толуол) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника. Після зняття захисту з гідроксильної групи, що залишилась, ця проміжна сполука може бути оброблена основою (такою як триетиламін, диізопропілетиламін або гідрид натрію) в розчиннику (такому як дихлорметан, тетрагідрофуран або диметилформамід) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, з утворенням сполуки структури 2D.

[00106] Як альтернатива, сполуки структури 2D можуть бути одержані 2-стадійним способом. Наприклад, на схемі 2, стадія (ix), 1D, в якому R9 являє собою CH2CO2H, і R10 являє собою CH2OH, може бути перетворене на сполуки структури 2D". Ця карбонова кислота може бути перетворена в хлорангідрид кислоти (обробкою, наприклад, тіонілхлоридом або оксалілхлоридом, необов'язково в присутності каталітичної кількості ДМФ в розчиннику, такому як дихлорметан або толуол) або в змішаний ангідрид (наприклад, обробкою 2,4,6-трихлорбензоїлхлоридом в присутності основи, такої як диізопропілетиламін) або в активований

складний ефір (наприклад, обробкою HATU в присутності основи, такої як диізопропілетиламін або піридин, або обробкою диізопропілкарбодиамідом в присутності HOBT). Хлорангідрид кислоти, змішаний ангідрид або активований складний ефір може бути потім оброблений основою (такою як триетиламін або піридин), в розчиннику (такому як дихлорметан або толуол) для одержання сполуки структури 2D". На схемі 2, стадія (x), сполуки структури 2D" можуть бути перетворені в сполуки структури 2D відновленням, наприклад, обробкою алюмогідридом літію, гідридом натрію-диізобутилалюмінію або боран-диметилсульфідним комплексом, у відповідному розчиннику (такому як тетрагідрофуран) при температурі від -78о С до кімнатної температури.

[00107] На схемі 2, стадія (xi), 2D, в якому R9 являє собою CH2CH2OH, а R10 являє собою гідроксил, може бути оброблене сульфонілхлоридом (таким як 4-толуолсульфонілхлорид або метансульфонілхлорид) в присутності основи (такої як триетиламін), необов'язково в присутності 4-диметиламінопіридину, в розчиннику (такому як дихлорметан або толуол) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, з наступною обробкою основою (такою як триетиламін, диізопропілетиламін або гідрид натрію) у відповідному розчиннику (такому як дихлорметан, тетрагідрофуран або ДМФ) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, для одержання сполуки структури 2E.

[00108] Як альтернатива, сполуки структури 2E можуть бути одержані 2-стадійним способом. На схемі 2, стадія (xii), 1D, в якому R9 являє собою H, а R10 являє собою оксо, може бути перетворене на сполуки структури 2E" обробкою хлорацетальдегідом або бромацетальдегідом в присутності водної основи (такої як бікарбонат натрію або гідроксид натрію в воді) при температурі від 0 °C до кімнатної температури, з наступною обробкою кислотою (такою як концентрована сірчана кислота) в суміші води і органічного розчинника (такого як етилацетат).

[00109] На схемі 2, стадія (xiii), сполуки структури 2E можуть бути одержані з сполук структури 2E" гідрогенуванням в присутності металічного каталізатора (такого як паладій або гідроксид паладію на твердій підложці, такій як вуглець), в розчиннику (такому як ефір, наприклад, тетрагідрофуран або діоксан, або спирт, такий як метанол або етанол), необов'язково в присутності кислоти (такої як оцтова кислота). Залежно від природи лінкера X", зв'язок між двома кільцями може бути відновленим або не відновленим, з утворенням тетрагідрофурану або дигідрофурану. Наприклад, якщо X" являє собою –N=C-, то кільце B" в 2E являє собою дигідрофуран, в той час якщо X" являє собою –OCH2-, то кільце B" являє собою тетрагідрофуран.

[00110] На схемі 1, стадія (vii), сполуки загальної структури 1E можуть бути перетворені в сполуки загальної формули I перетворенням групи G" в карбонову кислоту. Якщо група G" являє собою складний ефір карбонової кислоти (такий як метиловий, трет-бутиловий або бензиловий складний ефір), то можуть бути використані різні реагенти і умови для перетворення 1E в сполуку загальної формули I. Наприклад, якщо G" являє собою метиловий, етиловий або бензиловий складний ефір, то він може бути перетворений в карбонову кислоту обробкою неорганічною основою (такою як гідроксид літію або гідроксид натрію) в розчиннику (такому як метанол, діоксан або вода, або їх суміші), при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника, або, як альтернатива, мікрохвилями при 120-180 °C протягом від 10 хвилин до 1 години. Як альтернатива, якщо G" являє собою бензиловий складний ефір, то він може бути перетворений в карбонову кислоту гідрогенуванням в присутності каталізатора (такого як паладій на твердій підложці, такій як вуглець) в розчиннику (такому як діоксан або етилацетат). Як альтернатива, якщо G" являє собою трет-бутиловий ефір, то він може бути перетворений в карбонову кислоту обробкою кислотою (такою як трифторметансульфонова кислота або хлороводень) в розчиннику (такому як дихлорметан або діоксан).

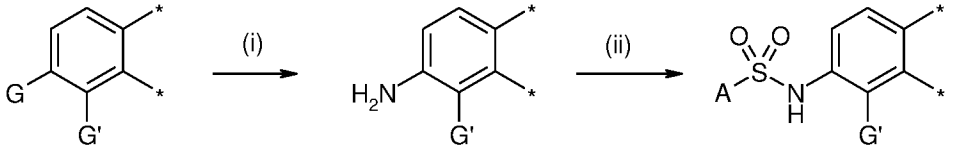
[00111] Як альтернатива, якщо група G" являє собою нітрил, вона може бути перетворена в карбонову кислоту обробкою водною кислотою (такою як неорганічна кислота, наприклад, хлороводнева кислота) за відповідних умов (таких як нагрівання, наприклад, до дефлегмації); або обробкою водною основою (такою як водний гідроксид, наприклад, водний гідроксид натрію) за відповідних умов (таких як нагрівання, наприклад, до дефлегмації).

[00112] Як альтернатива, якщо група G" являє собою альдегід (CHO) або гідроксиметиловий фрагмент (CH2OH), то вона може бути перетворена в карбонову кислоту обробкою відповідним окислювачем (таким як перманганат калію або хромова кислота).

[00113] Загальна стратегія синтезу для модифікації групи G представлена на схемі 3. Група G може бути введена та/або модифікована до, під час або після збирання трициклічної кільцевої системи. Конкретні стадії, що використовуються для збирання сульфонаміду, більш

детально описані нижче.

СХЕМА 3



3A 3B 3C

[00114] На схемі 3, зірочки означають присутність груп R1 і R2 (як показано на схемі 1) або присутність кілець D" і B", або проміжних сполук для одержання цих кілець (як показано на Схемах 1 і 2).

[00115] На схемі 3, стадія (i), сполуки структури 3A, в яких G являє собою нітрогрупу, можуть бути перетворені в сполуки 3B відновленням, наприклад, каталітичним гідрогенуванням в присутності металічного каталізатора (такого як паладій на твердій підложці, такій як вуглець) в розчиннику (такому як ефір, наприклад, тетрагідрофуран, або спирт, наприклад, метанол або етанол). Як альтернатива, сполуки структури 3A, в яких G являє собою нітрогрупу, можуть бути перетворені в сполуки структури 3B хімічним відновленням. Наприклад, відновлення може бути досягнуте з використанням металу або солі металу (такий як хлорид заліза, цинку або олова (II)), в присутності кислоти (такої як хлороводнева кислота або оцтова кислота).

[00116] На схемі 3, стадія (i), сполуки структури 3A, в яких G являє собою захищену аміногрупу, можуть бути перетворені в сполуки структури 3B видаленням захисних груп. Захисні групи для аміногруп добре відомі фахівцям в даній галузі, і також добре відомі способи їх зняття [наприклад, дивись Greene, Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2e издание (1999)]. Наприклад, сполуки структури 3A, в яких F являє собою аміногрупу, захищену однією або двома Boc-групами, можуть бути перетворені в сполуки структури 3B обробкою кислотою (такою як трифтороцтова кислота, мурашина кислота або хлороводень) в розчиннику (такому як дихлорметан або діоксан).

[00117] Як альтернатива, на схемі 3, стадія (i), сполуки структури 3A, в яких G являє собою півалоїл-захищений анілін, можуть бути перетворені в сполуки структури 3B обробкою кислотою (такою як концентрована сірчана кислота) в розчиннику (такому як метанол) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника.

[00118] На схемі 3, стадія (ii), сполуки структури 3B можуть бути перетворені в сполуки структури 3C обробкою відповідним сульфонілхлоридом (таким як заміщений або незаміщений бензолсульфонілхлорид) або активованим сульфонатним ефіром (таким як пентафторфенілсульфонатний ефір) в присутності відповідної основи (такої як піридин, диізопропілетиламін або карбонат цезію) у відповідному розчиннику (такому як дихлорметан або диметилформамід) при температурі від кімнатної температури до температури дефлегмації розчинника.

[00119] Для проміжних сполуки для одержання сполук Формули 1 або, наприклад, загальної формули 1, може знадобитись ряд стадій відновлення ароматичної кільцевої системи з утворенням насиченої кільцевої системи, необхідної в сполуках Формули 1. Це гідрування може бути виконане гідрогенуванням проміжних сполук в присутності металічного каталізатора (наприклад, паладію або гідроксиду паладію на твердій підложці, такій як вуглець) в розчиннику (такому як етанол, етилацетат або діоксан), необов'язково в присутності кислоти (такої як оцтова кислота). Відновлення ароматичних кілець може бути виконане до утворення трициклічної кільцевої системи або після нього, або на будь-якій стадії під час синтезу, як зрозуміло фахівцям в даній галузі.

[00120] Сполуки будь-якої з Формули I, Формули II або, наприклад, загальної формули I, зображені вище, або будь як і їх проміжні сполуки, описані на представлених вище схемах, можуть бути додатково деривативізовані з використанням одного або більше стандартних способів синтезу, відомих фахівцям в даній галузі. Такі способи можуть включати реакції заміщення, окислення або відновлення. Ці способи можуть бути використані також для одержання або модифікації сполук загальної формули I або будь-яких попередніх проміжних сполук шляхом модифікації, введення або видалення відповідних функціональних груп. Конкретні підходи до заміщення включають прийоми алкілювання, арилювання, гетероарилювання, ацилювання, тіоацилювання, галогенування, сульфонування, нітрування, формілювання, гідролізу. Ці прийоми можуть бути використані для введення функціональної групи в вихідну молекулу (такі як нітрування або сульфонування ароматичних кілець) або для зв'язування двох молекул (наприклад, для зв'язування аміну з карбоновою кислотою для одержання аміду; або для одержання вуглець-вуглецевого зв'язку між двома гетероциклами).

Наприклад, спиртові або фенольні групи можуть бути перетворені в групи простого ефіру шляхом зв'язування фенолу зі спиртом в розчиннику (такому як тетрагідрофуран) в присутності фосфіну (такого як трифенілфосфін) і дегідратуючого агента (такого як діетил, диізопропіл або диметилазодикарбоксилат). Як альтернатива, групи простого ефіру можуть бути одержані депротонуванням спирту з використанням відповідної основи (такої як гідрид натрію) з наступним додаванням алкілюючого агента (такого як алкілгалогенід або алкілсульфонат).

[00121] В іншому прикладі, первинний або вторинний амін може бути алкільованим за допомогою методики відновного алкілювання. Наприклад, амін може бути оброблений альдегідом і боргідридом (таким як триацетоксиборгідрид натрію або ціаноборгідрид натрію, в розчиннику (такому як галогенований вуглеводень, наприклад, дихлорметан, або спирт, наприклад, етанол), і, якщо це необхідно, в присутності кислоти (такої як оцтова кислота).

[00122] В іншому прикладі, гідрокси-групи (включаючи фенольні групи OH) можуть бути перетворені в відхідні групи, такі як атоми галогену або сульфонілокси-групи (такі як алкілсульфонілокси, наприклад, трифторметансульфонілокси, або арилсульфонілокси, наприклад, п-толуолсульфонілокси), з використанням умов, відомих фахівцям в даній галузі. Наприклад, аліфатичний спирт може взаємодіяти з тіонілхлоридом в галогенованому вуглеводні (такому як дихлорметан) з утворенням відповідного алкілхлориду. В цій реакції може бути застосована також основа (така як триетиламін).

[00123] В іншому прикладі, складноефірні групи можуть бути перетворені в відповідні карбонові кислоти гідролізом, що каталізується кислотами або основами, залежно від природи складноефірної групи. Гідролізу, що каталізується кислотами, можна досягти обробкою органічною або неорганічною кислотою (такою як трифторацтова кислота у водному розчиннику, або неорганічна кислота, така як хлороводнева кислота, в розчиннику, такому як діоксан). Гідролізу, що каталізується основами, можна досягти обробкою гідроксидом лужного металу (таким як гідроксид літію в водному спирті, наприклад, метанолі).

[00124] В іншому прикладі, ароматичні галогенові замісники в сполуках можуть зазнавати обміну галоген-метал обробкою основою (такою як літієва основа, наприклад, н-бутил або трет-бутиллітій, необов'язково при низькій температурі (такій як -78 °C), в розчиннику (такому як тетрагідрофуран), а потім ця суміш може бути погашена електрофілом для введення заданого замісника. Так, наприклад, може бути введена форміальна група з використанням диметилформаміду як електрофілу. Ароматичні галогенові замісники також можуть зазнавати реакції на паладієвому каталізаторі для введення груп, таких як карбонові кислоти, складні ефіри, ціано або амінозамісники.

[00125] В іншому прикладі, арилове або гетероарилове кільце, заміщене відповідною відхідною групою (такою як галоген або сульфоніловий ефір, наприклад, трифлат), може піддаватися реакції поєднання, що каталізується паладієм, з різними субстратами з утворенням вуглець-вуглецевого зв'язку. Наприклад, може бути застосована реакція Хека для зв'язування такої кільцевої системи з алкеном (який може бути або може не бути додатково заміщеним) обробкою органопаладієвим комплексом (таким як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), ацетат паладію (II) або хлорид паладію (II)) в присутності ліганда (такого як фосфін, наприклад, трифенілфосфін), в присутності основи (такої як карбонат калію або третинний амін, наприклад, триетиламін), у відповідному розчиннику (такому як тетрагідрофуран або ДМФ), за відповідних умов (таких як нагрівання, наприклад, до 50-120 °C). В іншому прикладі, може бути застосована реакція Соногашира для зв'язування такої кільцевої системи з алкіном (який може бути або може не бути додатково заміщеним) обробкою паладієвим комплексом (таким як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)) і галогенідною сіллю міді (I) (такою як йодид міді (I)), в присутності основи (такої як карбонат калію або третинний амін, наприклад, триетиламін), у відповідному розчиннику (такому як тетрагідрофуран або диметилформамід), за відповідних умов (таких як нагрівання, наприклад, до 50-120 °C). В іншому прикладі, може бути застосована реакція Стілле для зв'язування такої кільцевої системи з алкеном обробкою органічними сполуками олова (таким як реагент алкіл олова або алкеніл олова, наприклад, алкенілтрибутилстанан) в присутності паладієвого комплексу (такого як тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0)), в присутності або за відсутності солі (такої як галогенід міді (I)), у відповідному розчиннику (такому як діоксан або диметилформамід), у відповідних умовних (таких як нагрівання, наприклад, до 50-120 °C).

[00126] Конкретні підходи до окислення включають дегідрогенування і ароматизацію, декарбоксилювання і додавання кисню в певні функціональні групи. Наприклад, альдегідні групи можуть бути одержані окисленням відповідного спирту з використанням умов, добре відомих фахівцям в даній галузі. Наприклад, спирт може бути оброблений окислювачем (таким як перйодинан Десс-Мартіна) в розчиннику (такому як галогенований вуглеводень, наприклад,

дихлорметан). Можуть бути використані альтернативні умови окислення, такі як обробка оксалілхлоридом і активуючою кількістю диметилсульфоксиду, і наступне гасіння додаванням аміну (такого як триетиламін). Така реакція може бути виконана у відповідному розчиннику (такому як галогенований вуглеводень, наприклад, дихлорметан) і за відповідних умов (таких як охолодження нижче кімнатної температури, наприклад, до -78 °С з наступним нагріванням до кімнатної температури). В іншому прикладі, атоми сірки можуть бути окисленими до відповідного сульфоксиду або сульфону за допомогою окислювача (такого як пероксикислота, наприклад, 3-хлорпероксибензойна кислота) в інертному розчиннику (такому як галогенований вуглеводень, наприклад, дихлорметан) приблизно при кімнатній температурі.

[00127] Конкретні підходи до відновлення включають видалення атомів кисню з певних функціональних груп або насичення (або часткове насичення) ненасичених сполук, що містять ароматичні або гетероароматичні кільця. Наприклад, первинні спирти можуть бути одержані з відповідного складного ефіру або альдегіду шляхом відновлення з використанням гідриду металу (такого як алюмогідрид літію або боргідрид натрію, в розчиннику, такому як метанол). Як альтернатива, групи CH_2OH можуть бути одержані з відповідної карбонової кислоти відновленням з використанням гідриду металу (такого як алюмогідрид літію, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран). В іншому прикладі, нітрогрупа може бути відновлена до аміну каталітичним гідрогенуванням в присутності металічного каталізатора (такого як паладій на твердій підложці, такій як вуглець) в розчиннику (такому як ефір, наприклад, тетрагідрофуран, або спирт, такий як метанол), або хімічним відновленням з використанням металу (такого як цинк, олово або залізо) в присутності кислоти (такої як оцтова кислота або хлороводнева кислота). В наступному прикладі амін може бути одержаний відновленням нітрилу, наприклад, каталітичним гідрогенуванням в присутності металічного каталізатора (такого як паладій на твердій підложці, такій як вуглець) або нікель Ренея в розчиннику (такому як тетрагідрофуран) і за відповідних умов (таких як охолодження нижче кімнатної температури, наприклад, до -78 °С, або нагрівання, наприклад, до дефлегмації).

[00128] Солі сполук загальної формули I можуть бути одержані взаємодією сполуки загальної формули I з відповідною кислотою або основою у відповідному розчиннику або суміші розчинників (таких як ефір, наприклад, діетиловий ефір, або спирт, наприклад, етанол, або водний розчинник), з використанням стандартних методик. Солі сполуки загальної формули I можуть бути замінені іншими солями обробкою з використанням стандартних методик іонообмінної хроматографії.

[00129] Якщо необхідно одержати конкретний енантіомер сполуки загальної формули I, то він може бути одержаний з відповідної суміші енантіомерів із застосуванням будь-якого придатного стандартного прийому для розділення енантіомерів. Наприклад, діастереомерні похідні (такі як солі) можуть бути одержані взаємодією суміші енантіомерів сполуки загальної формули I (такої як рацемат) і відповідної хіральної сполуки (такої як хіральна основа). Потім діастереомери можуть бути розділені будь-яким стандартним способом, таким як кристалізація, і може бути виділений заданий енантіомер (як, наприклад, обробкою кислотою, у випадку якщо діастереомер являє собою сіль). Як альтернатива, рацемічна суміш складних ефірів може бути розділена кінетичним гідролізом з використанням різних біокаталізаторів (наприклад, дивись Patel Steroselective Biocatalysts, Marcel Decker; Нью-Йорк, 2000).

[00130] В іншому способі розділення, рацемат сполук загальної формули I може бути розділений з використанням високоефективної рідинної хроматографії. Як альтернатива, певний енантіомер може бути одержаний з використанням відповідного хіральної проміжної сполуки в одному з прийомів, описаних вище. Для проміжних сполук або кінцевих продуктів можуть бути використані також способи хроматографії, перекристалізації і інші стандартні способи розділення, якщо необхідно одержати конкретний геометричний ізомер згідно з даним винаходом.

II. Способи

[00131] В іншому аспекті згідно з даним винаходом представлені способи модулювання активності MetAP2. Такі способи включають вплив на вказаний рецептор сполуки, описаної в даному документі. В деяких варіантах втілення, сполука, що застосовується згідно з одним або більше з вищевказаних способів, являє собою одну з загальних, групових або конкретних сполук, описаних в даному документі, таку як сполука Формули I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, II, III або IV. Здатність сполук, описаних в даному документі, модулювати або інгібувати MetAP2, може бути оцінена в способах, відомих в даній галузі та/або описаних в даному документі. В іншому аспекті згідно з даним винаходом представлені способи лікування захворювання, пов'язаного з експресією або активністю MetAP2 у пацієнта. Наприклад, розглядуваний спосіб включає введення описаної сполуки в кількості, достатній для інгібування внутрішньоклітинного MetAP2,

ефективного для збільшення продукування тіоредоксину у пацієнта і для ініціації мультиорганної стимуляції процесів проти ожиріння у суб'єкта, наприклад, введенням описаної сполуки в кількості, недостатній для зниження ангіогенезу у пацієнта.

[00132] В деяких варіантах втілення, в даному винаході передбачений спосіб лікування або покращення ожиріння у пацієнта введенням ефективної кількості описаної сполуки. В даному документі передбачені також способи ініціації зниження ваги у пацієнта, що цього потребує. Можливі пацієнти включають не тільки людей, але й інших тварин, таких як домашні тварини (наприклад, собаки, коти).

[00133] Інші способи лікування, що розглядаються, включають спосіб лікування або покращення пов'язаного з ожирінням стану або супутнього захворювання введенням суб'єкту сполуки, описаної в даному документі. Наприклад, в даному документі розглянуті способи лікування діабету 2 типу у пацієнта, що цього потребує.

[00134] Ілюстративні супутні захворювання включають серцеві розлади, ендокринні розлади, респіраторні розлади, скелетні розлади, психіатричні розлади, метаболічні розлади і репродуктивні розлади.

[00135] Приклади серцевих розладів включають гіпертонію, дисліпідемію, ішемічну хворобу серця, кардіоміопатію, інфаркт міокарду, інсульт, тромбоемболічне захворювання вен і легеневу гіпертензію. Приклади ендокринних розладів включають діабет 2 типу і прихований аутоімунний діабет у дорослих. Приклади респіраторних розладів включають синдром гіповентиляції внаслідок ожиріння, астму і синдром обструктивного апное уві сні. Приклад печінкового розладу являє собою неалкогольну жирову хворобу печінки. Приклади скелетних розладів включають біль у спині і остеоартрит суглобів, що несуть вагове навантаження. Приклади метаболічних розладів включають синдром Прадера-Віллі і синдром полікістозних яєчників. Приклади репродуктивних розладів включають статеву дисфункцію, еректильну дисфункцію, безпліддя, акушерське ускладнення і патології плоду. Приклади психіатричних розладів включають пов'язану з надлишковою вагою депресію і тривогу.

[00136] Зокрема, в деяких варіантах втілення в даному винаході наданий спосіб лікування вказаних вище медичних показань, що включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки, описаної в даному документі, такої як сполуки Формули I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, II, III або IV.

[00137] Ожиріння або згадувана "надмірна вага" належить до надлишку жиру відносно безжирової маси тіла. Надмірне накопичення жиру пов'язане із збільшенням розміру (гіпертрофія), а також кількості (гіперплазія) клітин жирової тканини. Ожиріння по різному вимірюють в перерахунку на абсолютну вагу, відношення вага:ріст, розподіл підшкірного жиру і за соціальними та естетичними нормами. Загальноприйнятним мірилом вмісту жиру в організмі є індекс маси тіла (BMI). BMI належить до відношення маси тіла (вираженої в кілограмах) до квадрату росту (вираженого в метрах). Індекс маси тіла можна точно розрахувати за однією з формул: вага (кг) / ріст² (м²) (CI) або 703 X вага (фунти) / ріст² (дюйми²) (США).

[00138] За даними Центру контролю і профілактики захворювань (CDC) США доросла людина з надлишковою вагою має BMI від 25 кг/м2 до 29,9 кг/м2, а доросла людина з ожирінням має BMI 30 кг/м2 або вище. BMI 40 кг/м2 або вище є показником патологічного ожиріння або крайнього ожиріння. Ожиріння також може стосуватись пацієнтів з охватом талії біля 102 см для мужчин і біля 88 см для жінок. При визначенні надмірної ваги і ожиріння у дітей враховують віковий і статевий вплив на вміст жиру в організмі. Пацієнти з іншого генетичного середовища можуть вважатись "ожирівшими" при значеннях, відмінних від загальних нормативів, представлених вище.

[00139] Сполуки згідно з даним винаходом придатні також для зменшення ризику вторинних наслідків ожиріння, таких як зменшення гіпертрофії лівого шлуночка. Розглянуті також способи лікування пацієнтів з ризиком ожиріння, таких як пацієнти з надмірною вагою, але без ожиріння, наприклад, з BMI від біля 25 до 30 кг/м2. В деяких варіантах втілення, пацієнт являє собою людину.

[00140] BMI не враховує той факт, що надмір жиру може виникати вибірково в різних частинах організму, а розвиток жирової тканини в деяких частинах організму може бути більш небезпечним для здоров'я, ніж в інших частинах організму. Наприклад, "центральне ожиріння", зазвичай асоціюється з "яблукоподібною" фігурою, є результатом надмірного ожиріння, особливо в черевному відділі, включаючи жир на животі і вісцеральний жир, і несе більш високий ризик супутнього захворювання, ніж "периферичне ожиріння", яке зазвичай асоціюється з "грушеподібною" фігурою, що є результатом надмірного ожиріння, особливо на бедрах. Як показник центрального ожиріння може застосовуватись вимірювання відношення окружностей талії/бедер (WHR). Мінімальне значення WHR, що є показовим для центрального ожиріння, є

різним, і у дорослої людини з центральним ожирінням WHR складає зазвичай біля 0,85 або більше для жінок і біля 0,9 або більше для мужчин.

[00141] Способи визначення того, чи страждає суб'єкт надмірною вагою або ожирінням, які враховують відношення надмірної жирової тканини до безжирової маси тіла, включають одержання складу організму суб'єкта. Склад організму можна одержати вимірюванням товщини підшкірного жиру в декількох місцях тіла, таких як черевна ділянка, підлопаткова ділянка, руки, сідниці і бедра. Потім ці вимірювання використовують для оцінки загального вмісту жиру в організмі з межею похибки приблизно чотири відсоткові точки. Інший спосіб представляє собою аналіз біоелектричного опору (BIA), в якому для оцінки вмісту жиру використовують опір електричного струму через організм. В іншому способі використовується велика ємність води для вимірювання плавучості тіла. Підвищений вміст жиру в організмі приводить до більш високої плавучості, тоді як більш високий вміст м'язової маси приводить до схильності до занурення.

[00142] В іншому аспекті, в даному винаході представлені способи лікування надмірної ваги або ожиріння у пацієнта, що включає визначення ступеня принаймні одного біомаркера, пов'язаного з надмірною вагою або ожирінням у суб'єкта, і введення ефективної кількості описаної сполуки для досягнення заданого рівня в організмі суб'єкта. Приклади біомаркерів включають вагу тіла, індекс маси тіла (BMI), відношення окружності талії/бедер (WHR), адипокіни в плазмі або комбінацію двох з них.

[00143] В деяких варіантах втілення, сполука, що застосовується згідно з одним або більше з вищевказаних способів, являє собою одну з загальних, групових або конкретних сполук, описаних в даному документі, таку як сполука Формули I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, II, III або IV.

[00144] Сполуки згідно з даним винаходом можуть вводитись пацієнтам (тваринам і людям), що потребують такого лікування, в дозах, які забезпечують оптимальну фармацевтичну ефективність. Слід розуміти, що доза, необхідна для використання в будь-якому конкретному застосуванні, змінюється від пацієнта до пацієнта не лише залежно від конкретно вибраної сполуки або композиції, але також з врахуванням способу введення, природи стану, що підлягає лікуванню, віку і стану пацієнта, супутнього лікування або спеціальних дієт, яких повинен дотримуватись пацієнт, а також інших факторів, що відомі фахівцям в даній галузі, при цьому відповідна доза встановлюється лікуючим лікарем. Для лікування клінічних станів і захворювань, вказаних вище, сполука згідно з даним винаходом може бути введенною перорально, підшкірно, локально, парентерально, інгаляцією розпиленням або ректально в композиціях одноразових доз, що містять стандартні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти та рідкі носії. Парентеральне введення може включати підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні або внутрішньом'язові ін'єкції або інфузійні прийоми.

[00145] Лікування може продовжуватись протягом довготривалого або короткого періоду часу, наскільки це необхідно. Композиції можуть вводитись в режимі, наприклад, від одного до чотирьох або більше разів на день. Відповідний період лікування може складати, наприклад, принаймні близько одного тижня, принаймні близько двох тижнів, принаймні близько одного місяця, принаймні близько шести місяців, принаймні близько 1 року або без кінця. Період лікування може бути закінчений при досягненні заданого результату, наприклад, заданого зниження ваги. Режим лікування може включати коригуючу фазу, протягом якої вводять дозу, достатню для забезпечення зниження ваги, а за нею може застосовуватись підтримуюча фаза, протягом якої вводять, наприклад, більш низьку дозу, достатню для попередження збільшення ваги. Відповідна підтримуюча доза, вірогідно, знаходиться в більш низьких ділянках діапазонів доз, представлених в даному документі, коригуючі і підтримуючі дози для конкретних пацієнтів можуть бути легко визначеними фахівцем в даній галузі без численних експериментів на основі опису, наданого в даному документі. Підтримуючі дози можуть бути використані для підтримання ваги тіла у суб'єктів, вага тіла яких раніше контролювалась іншими способами, включаючи дієту і фізичні навантаження, баріатричними процедурами, такими як хірургічне шунтування або ушивання, або способами лікування з використанням інших фармакологічних агентів.

III. Фармацевтичні композиції і набори

[00146] В іншому аспекті згідно з даним винаходом представлені фармацевтичні композиції, що містять сполуки, описані в даному документі, змішані з фармацевтично прийнятним носієм. Зокрема, в даному описі представлені фармацевтичні композиції, що містять сполуки, описані в даному документі, змішані з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями. Ці композиції включають ті, які придатні для перорального, ректального, локального, букального, парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньошкірного або внутрішньовенного), ректального, вагінального або аерозольного введення, хоча найбільш

придатна форма введення в будь-якому конкретному випадку залежить від ступеня та тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню, а також від природи використовуваної сполуки. Наприклад, описані композиції можуть бути сформовані у вигляді стандартних доз та/або можуть бути складені для перорального або підшкірного введення.

[00147] Приклади фармацевтичних композицій згідно з даним винаходом можуть бути використані в формі фармацевтичного препарату, наприклад, в твердій, напівтвердій або рідкій формі, яка містить одну або більше сполук згідно з даним винаходом як активний інгредієнт, в суміші з органічним або неорганічним носієм або формоутворюючим засобом, придатним для зовнішнього, ентерального або парентерального застосування. Активний інгредієнт може бути змішаним, наприклад, із звичайними нетоксичними, фармацевтично прийнятними носіями для таблеток, гранул, капсул, супозиторіїв, розчинів, емульсій, суспензій і будь-яких інших форм, придатних для застосування. Активну сполуку, що розглядається, включають до фармацевтичної композиції в кількості, достатній для одержання заданого ефекту в процесі або стані захворювання.

[00148] Для одержання твердих композицій, таких як таблетки, конкретний активний інгредієнт може бути змішаний з фармацевтичним носієм, наприклад, стандартними інгредієнтами для таблетування, такими як кукурудзяний крохмаль, лактоза, сахароза, сорбіт, тальк, стеаринова кислота, стеарат магнію, фосфат дикальцію або камеді, та з іншими фармацевтичними разбавниками, наприклад, водою, для одержання твердої попередньо складеної композиції, що містить гомогенну суміш сполуки згідно з даним винаходом або її нетоксичну фармацевтично прийнятну сіль. Під вказаними такими попередньо складеними гомогенними композиціями розуміють композиції, в яких активний інгредієнт рівномірно диспергований по всій композиції, так що ця композиція може бути легко розділена на рівні ефективні разові лікарські форми, такі як таблетки, пігулки і капсули.

[00149] В твердих лікарських формах для перорального введення (капсулах, таблетках, пігулках, драже, порошках, гранулах і тому подібних) композицію, що розглядається, змішують з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями, такими як цитрат натрію або фосфат дикальцію, та/або будь-якими з наступних: (1) наповнювачі або сухі розбавники, такі як крохмалі, лактоза, сахароза, глюкоза, маніт та/або кремнієва кислота; (2) зв'язуючі агенти, такі як, наприклад, карбоксиметилцелюлоза, альгінати, желатина, полівінілпіролідон, сахароза та/або аравійська камідь; (3) зволожувачі, такі як гліцерин; (4) дезінтегранти, такі як агар-агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінова кислота, деякі силікати і карбонат натрію; (5) інгібітори розчинення, такі як парафін; (6) прискорювачі абсорбції, такі як сполуки четвертинного амонію; (7) змочувальні агенти, такі як, наприклад, ацетиловий спирт і гліцерину моностеарат; (8) абсорбенти, такі як каолін і бентонітова глина; (9) змащувальні речовини, такі як тальк, стеарат кальцію, стеарат магнію, тверді поліетиленгліколі, натрію лаурилсульфат і їх суміші; і (10) барвники. У випадку капсул, таблеток і пігулок, композиції можуть також містити буферні агенти. Тверді композиції такого типу можуть також застосовуватись як наповнювачі для м'яких і твердих желатинових капсул, де використовуються такі формоутворюючі засоби як лактоза або молочний цукор, а також високомолекулярні поліетилентгліколі і тому подібне.

[00150] Таблетку можна одержати пресуванням або формуванням, необов'язково з одним або більше допоміжними інгредієнтами. Спресовані таблетки можна одержати з використанням зв'язуючої речовини (наприклад, желатини або гідроксипромілметилцелюлози), змащуючої речовини, інертного розбавлювача, консерванта, дезінтегранта (наприклад, крохмальгліколяту натрію або зшитої карбоксиметилцелюлози натрію), поверхнево-активного або диспергуючого агента. Формовані таблетки можна одержати шляхом формування у відповідному автоматі суміші композиції, що розглядається, зволоженої інертним рідким розбавником. Таблетки і інші тверді лікарські форми, такі як драже, капсули, пігулки і гранули, можуть бути необов'язково рифленими або одержаними з покриттям та оболонками, такими як ентеросолюбільне покриття, та іншими покриттями, добре відомими в галузі складання фармацевтичних композицій.

[00151] Композиції для інгаляції або інсуфляції містять розчини і суспензії в фармацевтично прийнятних водних або органічних розчинниках, або їх суміші і порошки. Рідкі лікарські форми для перорального введення включають фармацевтично прийнятні емульсії, мікроемульсії, розчини, суспензії, сиропи і еліксири. Крім композиції, що розглядається, рідкі лікарські форми можуть містити інертні розбавники, що зазвичай використовуються в даній галузі, такі як, наприклад, вода або інші розчинники, солюбілізуючі агенти і емульгатори, такі як етиловий спирт, ізопропіловий спирт, етилкарбонат, етилацетат, бензиловий спирт, бензилбензоат, пропіленгліколь, 1,3-бутиленгліколь, масла (зокрема, бавовни, арахісове, кукурудзяне, масло зародків, оливкове, касторове і кунжутне масло), гліцерин, тетрагідрофурфуриловий спирт,

поліетиленгліколі і складні ефіри жирних кислот сорбіту, циклодекстрини і їх суміші.

[00152] Суспензії, крім композиції, що розглядається, можуть містити суспендуючі агенти, такі як, наприклад, етоксильовані ізостеарилові спирти, поліоксіетиленсорбіт і складні ефіри сорбіту, мікрокристалічну целюлозу, метагідроксид алюмінію, бентоніт, агар-агар і трагакант, і їх суміші.

[00153] Композиції для ректального або вагінального введення можуть бути представлені у вигляді супозиторію, який може бути одержаний змішуванням композиції, що розглядається, з одним або більше не подразнюючими формоутворюючими агентами або носіями, що включають, наприклад, масло какао, поліетиленгліколь, віск для супозиторіїв або саліцилат, який залишається твердим при кімнатній температурі, але рідким при температурі тіла і, отже, плавиться в порожнині тіла, вивільняючи активний агент.

[00154] Лікарські форми для трансдермального введення композиції, що розглядається, включають порошки, спреї, мазі, пасти, креми, лосьйони, гелі, розчини, пластирі засоби для інгаляції. Активний компонент може бути змішаним в стерильних умовах з фармацевтично прийнятним носієм і з будь-якими консервантами, буферами або пропелентами, які можуть знадобитись.

[00155] Мазі, пасти, креми і гелі можуть містити, окрім композиції, що розглядається, формоутворюючі засоби, такі як тваринні і рослинні жири, масла, воски, парфіни, крохмаль, трагакант, похідні целюлози, поліетиленгліколі, силікони, бентоніти, кремнієву кислоту, тальк і оксид цинку, або їх суміші.

[00156] Порошки і спреї можуть містити, окрім композиції, що розглядається, формоутворюючі засоби, такі як лактоза, тальк, кремнієва кислота, гідроксид алюмінію, силікати кальцію і порошкоподібний поліамід, або суміші цих речовин. Спреї можуть додатково містити звичайні пропеленти, такі як хлорфторвуглеводні і летючі незаміщені вуглеводні, такі як бутан і пропан.

[00157] Як альтернатива, композиції і сполуки згідно з даним винаходом можуть вводитись як аерозоль. Це здійснюють приготуванням водного аерозолю, ліпосомального препарату або твердих частинок, що містять вказану сполуку. Може бути застосована неводна (наприклад, фторвуглецевий пропелент) суспензія. Можуть бути використані ультразвукові розпилювачі, оскільки вони мінімізують вплив зсуву на агент, який може призвести до руйнування сполук, що містяться в розглядуваних композиціях. Як правило, водний аерозоль може бути одержаний змішуванням водного розчину або суспензії композиції, що розглядається, з звичайними фармацевтично прийнятними носіями і стабілізаторами. Носії і стабілізатори змінюються в залежності від вимог конкретної композиції, що розглядається, але зазвичай включають неводні поверхнево-активні речовини (твіни, плюроніки або поліетиленгліколь), нешкідливі білки, такі як сироватковий альбумін, складні ефіри сорбіту, олеїнову кислоту, лецитин, амінокислоти, такі як гліцин, буфери, солі, цукри або цукрові спирти. Аерозолі зазвичай одержують з ізотонічних розчинів.

[00158] Фармацевтичні композиції згідно з даним винаходом, придатні для парентерального введення, містять розглядувану композицію в комбінації з одним або більше фармацевтично прийнятними стерильними ізотонічними водними або неводними розчинами, дисперсіями, суспензіями або емульсіями, або стерильними порошками, які можуть відновлюватись в стерильних розчинах або дисперсіях для ін'єкцій безпосередньо перед застосуванням, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні речовини, розчинені речовини, які забезпечують ізотонічність композиції з кров'ю реципієнта, або суспендуючі або загущуючі агенти.

[00159] Приклади придатних водних і неводних носіїв, які можуть бути використані в фармацевтичних композиціях згідно з даним винаходом, включають воду, етанол, багатоатомні спирти (такі як гліцерин, пропіленгліколь, поліетиленгліколь і тому подібне) і їх відповідні суміші, рослинні масла, такі як оливкове масло, і органічні складні ефіри, придатні для ін'єкцій, такі як етилолеат і циклодекстрини. Необхідну текучість можна забезпечити, наприклад, за рахунок використання матеріалів покрить, таких як лецитин, що зберігають заданий розмір частинок у випадку дисперсій, а також за допомогою поверхнево-активних речовин.

[00160] В іншому аспекті в даному винаході представлені ентеральні фармацевтичні композиції, що містять описану сполуку і ентеральний матеріал, і фармацевтично прийнятний носій або формоутворюючий засіб. Ентеральні матеріали належать до полімерів, які практично нерозчинні в кислому середовищі шлунку, і які переважно розчиняються в рідинах кишечнику при певних pH. Тонкий кишечник являє собою частину шлунково-кишкового тракту (кишки) між шлунком і товстою кишкою і включає дванадцятипалу кишку, тонку кишку і здухвинну кишку. pH дванадцятипалої кишки складає приблизно 5,5, pH тонкої кишки складає приблизно 6,5 і pH

здухвинної кишки складає приблизно 7,5. Відповідно, ентеральні матеріали нерозчинні, наприклад, до pH приблизно 5,0, приблизно 5,2, приблизно 5,4, приблизно 5,6, приблизно 5,8, приблизно 6,0, приблизно 6,2, приблизно 6,4, приблизно 6,6, приблизно 6,8, приблизно 7,0, приблизно 7,2, приблизно 7,4, приблизно 7,6, приблизно 7,8, приблизно 8,0, приблизно 8,2, приблизно 8,4, приблизно 8,6, приблизно 8,8, приблизно 9,0, приблизно 9,2, приблизно 9,4, приблизно 9,6, приблизно 9,8 або приблизно 10,0. Приклади ентеральних матеріалів включають фталат ацетату целюлози (CAP), фталат гідроксипропілметилцелюлози (HPMCP), фталат полівінілацетату (PVAP), сукцинат ацетату гідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS), тримелітат ацетату целюлози, сукцинат гідроксипропілметилцелюлози, сукцинат ацетату целюлози, гексагідрофталат ацетату целюлози, фталат пропіонату целюлози, малеат ацетату целюлози, бутират ацетату целюлози, пропіонат ацетату целюлози, співполімер метилметакрилової кислоти і метилметакрилату, співполімер метилакрилату, метилметакрилату і метакрилової кислоти, співполімер метилвінілового ефіру і малеїнового ангідриду (серії Gantrez ES), співполімер етилметакрилату-метилметакрилату-хлортриметиламонію етилакрилату, природні смоли, такі як зеїн, шелак і копалова каніфоль, а також деякі наявні в продажу ентеросолюбільні дисперсійні системи (наприклад, Eudragit L30D55, Eudragit FS30D, Eudragit L100, Eudragit S100, Kollicoat EMM30D, Estacryl 30D, Coateric і Aquateric). Розчинність кожного з представлених вище матеріалів відома або може бути легко визначена in vitro. Список можливих матеріалів наданий вище, проте фахівцям в даній галузі з урахуванням даного опису зрозуміло, що він не є вичерпним і що існують інші ентеральні матеріали, які задовольняють цілям згідно з даним винаходом.

[00161] Переважно, в даному винаході представлені також набори для застосування, наприклад, споживачем, що потребує зниження ваги тіла. Такі набори включають відповідну лікарську форму, таку як описано вище, і інструкції, що описують спосіб застосування такої лікарської форми для лікування, зниження або попередження запалення. Інструкції, призначені для споживача або медичного персоналу для введення лікарської форми згідно з режимами введення, відомими фахівцям в даній галузі. Такі набори можуть переважно бути запакованими і продаватись у вигляді наборів для разового або багаторазового прийому. Прикладом такого набору є так звана блістерна упаковка. Блістерні упаковки добре відомі в пакувальній промисловості і широко застосовуються для упаковки фармацевтичних форм разових доз (таблетки, капсули і тому подібне). Блістерні упаковки зазвичай складаються з листка відносно жорсткого матеріалу, покритого плівкою, переважно з прозорого пластику. В процесі упаковки в пластиковій плівці утворюються заглиблення. Заглиблення мають розмір і форму таблеток або капсул, що запаковують. Потім таблетки або капсули поміщають в ці заглиблення і приварюють листок відносно жорсткого матеріалу до пластикової плівки з лицьової сторони плівки, що знаходиться з протилежного боку відносно напрямку формування заглиблень. В результаті таблетки або капсули є герметизованими в заглибленнях між пластиковою плівкою і листком. Переважно, жорсткість листка є такою, щоб таблетки або капсули можно було витягнути з блістерної упаковки вручну, натиснувши на заглиблення, внаслідок чого в листку виникає отвір в місці заглиблення. Потім таблетку або капсулу можна витягнути через вказаний отвір

[00162] Може бути бажаним надати в наборі пам'ятку, наприклад, в формі номерів таблеток або капсул, де номера відповідають дням визначеного режиму прийому таблеток або капсул. Інший приклад такої пам'ятки являє собою роздрукований на картці календар, наприклад, з позначенням "перший тиждень, понеділок, вівторок, ... і так далі... другий тиждень, понеділок, вівторок, ... » і так далі. Очевидними є й інші види пам'яток. "Добова доза" може бути однією таблеткою або капсулою або декількома пігулками або капсулами для прийому за один день. Також добова доза першої сполуки може складатися з однієї таблетки або капсули, тоді як добова доза другої сполуки може складатись з декількох таблеток або капсул, і навпаки. Це повинно бути відображене в пам'ятці.

[00163] В даному документі розглянуті також способи і композиції, які включають другий активний агент, або введення другого активного агента. Наприклад, крім надмірної ваги або ожиріння, суб'єкт або пацієнт може додатково страждати супутніми захворюваннями, зв'язаними з надмірною вагою або ожирінням, тобто, захворюваннями або іншими несприятливими станами здоров'я, зв'язаними, загостреними або проявленими через надмірну вагу або ожиріння. В даному документі розглянуті описані сполуки в комбінації принаймні з одним іншим агентом, який, як було показано раніше, лікує ці стани, зв'язані з надмірною вагою або ожирінням.

[00164] Наприклад, з ожирінням може бути зв'язаний діабет II типу. Деякі ускладнення діабету II типу, наприклад, непрацездатність і передчасна смерть, можуть бути попередженими, покращеними або усунутими внаслідок стабільного зменшення ваги (Astrup, A. Pub Health Nutr

(2001) 4:499-5 15). Агенти, що вводяться для лікування діабету II типу, включають сульфонілсечовини (наприклад, хлорпропамід, глипізид, глібурид, глімепирид); меглітиніди (наприклад, репаглінід і натеглінід); бігуанідини (наприклад, метформін); тіазолідиндіони (розиглітазон, троглітазон і піоглітазон); інгібітори дипептидилпептидази-4 (наприклад, ситагліптин, вілдагліптин і саксагліптин); міметики глюкагонподібного пептиду-1 (наприклад, ексенатид і ліраглутид); і інгібітори альфа-глюкозидази (наприклад, акарбоза і міглітол).

[00165] З надмірною вагою або ожирінням зв'язані серцеві розлади і стани, наприклад, гіпертонія, дисліпідемія, ішемічна хвороба серця, кардіоміопатія, інфаркт міокарда, інсульт, тромбоемболічна хвороба вен і легенева гіпертензія. Наприклад, гіпертонія зв'язана з ожирінням, оскільки надмірна жирова тканина секретує речовини, які впливають на нирки, що приводить до гіпертонії. Крім того, з ожирінням зазвичай зв'язані більш високі кількості продукованого інсуліну (через надмір жирової тканини), і цей надлишковий інсулін також підвищує кров'яний тиск. Основним способом лікування гіпертонії є зниження ваги. Агенти, що вводяться для лікування гіпертонії, включають хлорталідон; гідрохлортіазид; індапамід, метолазон; петлеві діуретики (наприклад, буметанід, етакринова кислота, фуросемід, лазикс, торсемід); калійзберігаючі сечогінні засоби (наприклад, амілориду гідрохлорид, бензаміл, спіронолактон і триамтерен); периферичні агенти (наприклад, резерпін); центральні альфа-агоністи (наприклад, клонідину гідрохлорид, гуанабензацетат, гуанфацину гідрохлорид і метилдопа); альфа-блокатори (наприклад, доксазозину мезилат, празозину гідрохлорид і теразозину гідрохлорид); бета-блокатори (наприклад, ацебутолол, атенолол, бетаксолол, біісопрололу фумарат, картеололу гідрохлорид, метопрололу тартрат, метопрололу сукцинат, надолол, пенбутололу сульфат, піндолол, пропанололу гідрохлорид і тимололу малеат); комбіновані альфа- і бета-блокатори (наприклад, карведілол і лабеталолу гідрохлорид); прямі вазодилататори (наприклад, гідралазину гідрохлорид і міноксидил); кальцієві антагоністи (наприклад, дилтіазему гідрохлорид і верапамілу гідрохлорид); дигідропіридини (наприклад, амлодипіну безилат, фелодипін, ісрадипін, нікардипін, ніфедипін і нізолдипін); інгібітори ACE (беназеприлу гідрохлорид, каптоприл, еналаприлу малеат, фозиноприлу натрій, лізиноприл, моексиприл, квінаприлу гідрохлорид, раміприл, трандолаприл); блокатори рецептора ангіотензину II (наприклад, лозартан калію, валсартан і ірбесартан); інгібітори реніну (наприклад, аліскирен); і їх комбінації. Ці сполуки вводять в режимах і дозах, відомих в даній галузі.

[00166] В публікації Carr et al. (The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2004) том 89, № 6 2601-2607) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і дисліпідемією. Дисліпідемію зазвичай лікують статинами. Статини, інгібітори HMG-CoA редуктази, сповільнюють продукування холестерину у пацієнта та/або виводять надлишок холестерину з артерій. Статини включають мевастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, велостатин, дигідрокомпактин, флувастатин, аторвастатин, далвастатин, карвастатин, крилвастатин, бевастатин, церивастатин, розувастатин, пітавастатин і гленвастатин. Ці сполуки вводять в режимах і дозах, відомих в даній галузі. В публікації Eckel (Circulation (1997) 96:3248-3250) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням та ішемічною хворобою серця. Агенти, що вводяться для лікування ішемічної хвороби серця, включають статини, нітрати (наприклад, ізосорбіду динітрат і ізосорбіду мононітрат), бета-блокатори і антагоністи кальцієвого каналу. Ці сполуки вводять в режимах і дозах, відомих в даній галузі.

[00167] В публікаціях Wong et al. (Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine (2007) 4:436-443) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і кардіоміопатією. Агенти, що вводяться для лікування кардіоміопатії, включають інотропні агенти (наприклад, дігоксин), діуретики (наприклад, фуросемід), інгібітори ACE, кальцієві антагоністи, антиаритмічні агенти (наприклад, сотолол, аміодарон і дізопірамід) і бета-блокатори. Ці сполуки вводять в режимах і дозах, відомих в даній галузі. В публікації Yusef et al. (Lancet (2005) 366(9497):1640-1649) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і інфарктом міокарду. Агенти, що вводяться для лікування інфаркту міокарду, включають інгібітори ACE, блокатори рецептора ангіотензину II, прямі вазодилататори, бета-блокатори, антиаритмічні агенти і тромболітичні агенти (наприклад, алтеплаза, ретаплаза, тенектеплаза, аністреплаза і урокіназа). Ці сполуки вводять в режимах і дозах, відомих в даній галузі.

[00168] В публікації Suk et al. (Stroke (2003) 34:1586-1592) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і інсультами. Агенти, що вводяться для лікування інсультів, включають антитромбоцитарні агенти (наприклад, аспірин, клопідогрель, дипіридамол і тиклопідин), антикоагулюючі агенти (наприклад, гепарин) і тромболітичні агенти. В публікації Stein et al. (The American Journal of Medicine (2005) 18(9):978-980) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і тромбоемболічною хворобою вен. Агенти, що вводяться для лікування

тромбоемболічної хвороби вен, включають антитромбоцитарні агенти, антикоагулюючі агенти і тромболітичні агенти. В публікації Sztrymf et al. (Rev Pneumol Clin (2002) 58(2):104-10) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і легеневою гіпертензією. Агенти, що вводяться для лікування легеневої гіпертензії, включають інотропні агенти, антикоагулюючі агенти, діуретики, калій (наприклад, K-dur), вазоділататори (наприклад, ніфедипін і діltиазем), бозентан, епопростенол і силденафіл. З надмірною вагою або ожирінням зв'язані дихальні розлади і стани, такі як синдром гіповентиляції внаслідок ожиріння, астма і синдром обструктивного апное уві сні. В публікації Elamin (Chest (2004) 125:1972-1974) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і астмою. Агенти, що вводяться для лікування астми, включають бронходілататори, протизапальні агенти, лейкотрієнові блокатори і анти-Ig агенти. Конкретні агенти проти астми включають зафірлукаст, флунізолід, триамцинолон, беклометазон, тербуталін, флутиказон, формотерол, беклометазон, салметерол, теофілін і ксопенекс.

[00169] В публікації Kessler et al. (Eur Respir J (1996) 9:787-794) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і синдромом обструктивного апное уві сні. Агенти, що вводяться для лікування апное уві сні, включають модафініл і амфетаміни.

[00170] З надмірною вагою або ожирінням зв'язані печінкові розлади і стани, такі як неалкогольна жирова хвороба печінки. В публікації Tolman et al. (Ther Clin Risk Manag (2007) 6:1153-1163) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і неалкогольною жировою хворобою печінки. Агенти, що вводяться для лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, включають антиоксиданти (наприклад, вітаміни E і C), підсилювачі чутливості рецепторів до інсуліну (метформін, піоглитазон, розиглітазон і бетаїн), гепатопротектори і агенти, що знижують вміст ліпідів.

[00171] З надмірною вагою або ожирінням зв'язані скелетні розлади і стани, такі як біль у спині і остеоартрит суглобів, що несуть вагове навантаження. В публікації van Saase (J Rheumatol (1988) 15(7):1152-1158) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і остеоартритом суглобів, що несуть вагове навантаження. Агенти, що вводяться для лікування остеоартриту суглобів, що несуть вагове навантаження, включають ацетамінофен, не стероїдні протизапальні агенти (наприклад, ібупрофен, етодолак, оксапрозин, напроксен, диклофенак і набуметон), інгібітори COX-2 (наприклад, целекоксиб), стероїди, добавки (наприклад, глюкозамін і хондроїтину сульфат) та синтетичну синовіальну рідину.

[00172] З надмірною вагою або ожирінням зв'язані метаболічні розлади і стани, наприклад, синдром Прадера-Вілли і синдром полікістозних яєчників. В публікації Cassidy (Journal of Medical Genetics (1997) 34:917-923) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і синдромом Прадера-Віллі. Агенти, що вводяться для лікування синдрому Прадера-Віллі, включають гормон росту людини (HGH), соматропін і агенти для зниження ваги (наприклад, орлістат, сибутрамін, метамфетамін, іонамін, фентермін, бупропіон, діетилпропіон, фендиметразин, бензфетамін і топамакс).

[00173] В публікації Hoeger (Obstetrics and Gynecology Clinics of North America (2001) 28(1):85-97) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і синдромом полікістозних яєчників. Агенти, що вводяться для лікування синдрому полікістозних яєчників, включають підсилювачі чутливості рецепторів до інсуліну, комбінації синтетичного естрогену і прогестерону, спіронолактон, ефлорнітин і кломифен. З надмірною вагою або ожирінням зв'язані репродуктивні розлади і стани, такі як статева дисфункція, еректильна дисфункція, безпліддя, акушерські ускладнення і патологія плоду. В публікації Larsen et al. (Int J Obes (Lond) (2007) 8:1189-1198) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і статевою дисфункцією. В публікації Chung et al. (Eur Urol (1999) 36(1):68-70) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і еректильною дисфункцією. Агенти, що вводяться для лікування еректильної дисфункції, включають інгібітори фосфодіестерази (наприклад, тадалафіл, силденафілу цитрат і варденафіл), аналоги простагландину E (наприклад, алпростадил), алкалоїди (наприклад, йохимбін) і тестостерон. В публікації Pasquali et al. (Hum Reprod (1997) 1:82-87) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і безпліддям. Агенти, що вводяться для лікування безпліддя, включають кломіфен, кломіфену цитрат, бромкриптин, гонадотропін-вивільняючий гормон (GnRH), агоніст GnRH, антагоніст GnRH, тамоксифен/нолвадекс, гонадотропіни, хоріонічний гонадотропін людини (HCG), менопаузний гонадотропін людини (HmG), прогестерон, рекомбінантний фолікулостимулюючий гормон (FSH), урофолітропін, гепарин, фолітропін альфа і фолітропін бета.

[00174] В публікації Weiss et al. (American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 190(4):1091-1097) описаний зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і акушерськими ускладненнями. Агенти, що вводяться для лікування акушерських ускладнень, включають

бупівакаїну гідрохлорид, динопростон PGE2, меперідин HCl, феро-фолік-500/іберет-фолік-500, меперідин, метилергоновину малеат, ропівакаїн HCl, налбуфін HCl, оксиморфон HCl, окситоцин, динопростон, ритодрин, скополаміну гідробромід, суфентанілу цитрат і утеротоніки.

[00175] З надмірною вагою або ожирінням зв'язані психіатричні розлади і стани, наприклад, зв'язана з надмірною вагою депресія і тривога. В публікації Dixson et al. (Arch Intern Med (2003) 163:2058-2065) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і депресією. Агенти, що вводяться для лікування депресії, включають інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (наприклад, флуоксетин, есциталопрам, паротексин, сертралін і венлафаксин); трициклічні антидепресанти (наприклад, амітриптилін, амоксапін, кломипрамін, дезипрамін, дозулепіну гідрохлорид, доксепін, імипрамін, іприндол, лофепрамін, нортриптилін, опипрамол, протриптилін і тримипрамін); інгібітори моноамін-оксидази (наприклад, ізокарбоксазид, моклобемід, фенелзин, транілципромін, селегілін, разагілін, ніаламід, іпроніазид, іпроклозид, толоксатон, лінезолід, дієноліду кавапірон дезметоксиянгонін і декстроамфетамін); психостимулятори (наприклад, амфетамін, метамфетамін, метилфенідат і ареколін); антипсихотичні засоби (наприклад, бутирофенони, фенотіазини, тіоксантени, клозапін, оланзапін, рисперидон, кветиапін, зипразидон, амісульприд, паліперидон, симбіакс, тетрабеназин і канабідіол); і стабілізатори настрою (наприклад, карбонат літію, вальпроєва кислота, дивалпроекс натрію, вальпроат натрію, ламотригин, карбамазепін, габапентин, окскарбазепін і топірамат).

[00176] В публікації Simon et al. (Archives of General Psychiatry (2006) 63(7):824-830) розглянутий зв'язок між надмірною вагою або ожирінням і тривогою. Агенти, що вводяться для лікування тривоги, включають інгібітори зворотнього захоплення серотоніну, стабілізатори настрою, бензодіазепіни (наприклад, алпразолам, клоназепам, діазепам і лоразепам), трициклічні антидепресанти, інгібітори моноамін-оксидази і бета-блокатори.

[00177] В іншому аспекті згідно з даним винаходом представлені способи полегшення і підтримання зниження ваги у пацієнта, що включають введення вказаному суб'єкту кількості описаної сполуки, ефективної для досягнення зниження ваги у суб'єкта; і введення терапевтично ефективної кількості другого агента для зниження ваги для збереження зниженої ваги у суб'єкта. Агенти для зниження ваги включають серотонін-норадренергічні інгібітори зворотнього захоплення; норадренергічні інгібітори зворотнього захоплення; селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну; і інгібітори кишкової ліпази. Конкретні агенти для зниження ваги включають орлістат, сибутрамін, метамфетамін, іонамін, фентермін, бупропіон, діетилпропіон, фендиметразин, бензфетамін, бромкриптин, лоркасерин, топірамат або агенти, що діють як модулятори споживання їжі за рахунок блокування дії греліну, інгібування активності діацилгліцерин-ацилтрансферази 1 (DGAT1), інгібування активності стеароїл-CoA-десатурази 1 (SCD1), інгібування дії рецептора 1 нейропептиду Y, активації функції рецептора 2 або 4 нейропептиду Y, або інгібування активності співтранспортерів натрій-глюкози 1 або 2. Ці сполуки вводять в режимах і дозах, відомих в даній галузі.

ПРИКЛАДИ

[00178] Сполуки, описані в даному документі, можуть бути одержані багатьма способами, виходячи з вказівок, що містяться в даному документі, і синтетичних способів, відомих в даній галузі. Стосовно синтетичних способів, описаних нижче, слід розуміти, що всі запропоновані умови реакцій, включаючи вибір розчинника, атмосфери реакції, часу реакції, тривалості експерименту і методі виділення, можуть бути вибраними так, щоби вони являли собою умови, стандартні для даної реакції, якщо не вказане інше. Фахівцям в галузі органічного синтезу зрозуміло, що функціональності, присутні в різних частинах молекули, повинні бути сумісними з запропонованими реагентами і реакціями. Фахівцям в даній галузі зрозумілі замісники, несумісні з умовами реакцій, а тому вказані альтернативні способи. Вихідні матеріали для прикладів є в продажу або легко можуть бути одержані стандартними способами з відомих матеріалів.

[00179] Принаймні деякі сполуки, визначені в даному документі як "Проміжні сполуки", розглядаються як сполуки згідно з даним винаходом.

[00180] Спектри ^{1}H ЯМР були записані при кімнатній температурі на спектрометрі Varian Unity Inova (400 МГц) з 5 мм датчиком потрійного резонансу для сполук Прикладів, або на спектрометрі Bruker Avance DRX (400 МГц), або на спектрометрі Bruker Avance DPX (300 МГц) для Проміжних сполук. Хімічні зсуви виражені в м.д. відносно тетраметилсилану. Застосовані наступні скорочення: br = широкий сигнал, s = синглет, d = дублет, dd = подвійний дублет, ddd = подвійний подвійний дублет, dt = подвійний триплет, t = триплет, td = потрійний дублет, q = квартет, m = мультиплет.

[00181] Експериментальну мас-спектрометрію (ЖХМС) для визначення часу утримування і співвіднесених мас іонів виконали за допомогою наступних способів:

[00182] Спосіб A: експерименти виконували на квадрупольному мас-спектрометрі Waters ZMD LC, зв'язаному з системою Waters 1525 LC з діодно-матричним детектором. Спектрометр обладнаний елетророзпилювальним джерелом, що працює в режимі негативних і позитивних іонів. Додаткове виявлення виконували за допомогою випаровувального детектора розсіювання Sedex 85. Рідинну хроматографію виконували на колонці Luna 3 мікрони 30 × 4,6 мм C18, при швидкості 2 мл/хв. Вихідна система розчинників являла собою 95 % води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник A), і 5 % ацетонітрилу, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник B) для перших 0,5 хвилин, з наступним градієнтом до 5 % розчинника A і 95 % розчинника B за наступні 4 хвилини. Кінцеву систему розчинників витримували постійною протягом ще 1 хвилини.

[00183] Спосіб B: експерименти виконували на квадрупольному мас-спектрометрі на платформі G Waters V, зв'язаному з системою Hewlett Packard 1050 LC з діодно-матричним детектором. Спектрометр обладнаний елетророзпилювальним джерелом, що працює в режимі негативних і позитивних іонів. Додаткове виявлення виконували за допомогою випаровувального детектора світлорозсіювання Sedex 85. Рідинну хроматографію виконували на колонці Luna 3 мікрони 30 × 4,6 мм C18, при швидкості 2 мл/хв. Вихідна система розчинників являла собою 95 % води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник A), і 5 % ацетонітрилу, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник B) для перших 0,3 хвилин, з наступним градієнтом до 5 % розчинника A і 95 % розчинника B за наступні 4 хвилини. Кінцеву систему розчинників витримували постійною протягом ще 1 хвилини.

[00184] Спосіб C: експерименти виконували на квадрупольному мас-спектрометрі Waters Micromass ZQ2000, зв'язаному з системою Waters Acquity UPLC з УФ-детектором PDA. Спектрометр обладнаний елетророзпилювальним джерелом, що працює в режимі негативних і позитивних іонів. Рідинну хроматографію виконували на колонці Acquity BEH 1,7 мікрон C18, колонці Acquity BEH Shield 1,7 мікрон RP18 або колонці Acquity HSST 1,8 мікрон. Кожна колонка мала розміри 100 × 2,1 мм і експлуатувалась при 40 °C при швидкості потоку 0,4 мл/хв. Вихідна система розчинників являла собою 95 % води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник A), і 5 % ацетонітрилу, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник B) для перших 0,4 хвилин, з наступним градієнтом до 5 % розчинника A і 95 % розчинника B за наступні 6 хвилин. Кінцеву систему розчинників витримували постійною протягом ще 0,8 хвилин.

[00185] Спосіб D: експерименти виконували на спектрометрі Shimadzu ЖХМС-2020 з електророзпилювальним джерелом, що працює в режимі позитивних іонів. Рідинну хроматографію виконували на колонці Shimadzu Shim-pack XR-ODS 2,2 мікрон 50 × 3,0 мм. Вихідна система розчинників являла собою 95 % води, що містить 0,05 % трифтороцтової кислоти (розчинник A), і 5 % ацетонітрилу (розчинник B) протягом перших 0,01 хвилин, з наступним градієнтом до 100 % розчинника B протягом наступних 1,3 хвилин. Кінцеву систему розчинників витримували постійною протягом ще 1 хвилини.

[00186] Спосіб E: експерименти виконували на квадрупольному мас-спектрометрі Waters ZMD LC, зв'язаному з системою Hewlett Packard HD 1100 з діодно-матричним детектором. Спектрометр обладнаний елетророзпилювальним джерелом, що працює в режимі позитивних і негативних іонів. Рідинну хроматографію виконували на колонці Luna 3 мікрона 30 × 4,6 мм C18, при швидкості 2 мл/хв. Вихідна система розчинників являла собою 95 % води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник A), і 5 % ацетонітрилу, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник B) для перших 0,5 хвилин, з наступним градієнтом до 5 % розчинника A і 95 % розчинника B за наступні 4 хвилини. Кінцеву систему розчинників витримували постійною протягом ще 1 хвилини.

[00187] Спосіб F: експерименти виконували на квадрупольному мас-спектрометрі на платформі G Waters V, зв'язаному з системою Hewlett Packard 1050 LC з діодно-матричним детектором. Спектрометр обладнаний елетророзпилювальним джерелом, що працює в режимі позитивних і негативних іонів. Додаткове виявлення виконували за допомогою випаровувального детектора світлорозсіювання Sedex 85. Рідинну хроматографію виконували на колонці Luna 3 мікрона 30 × 4,6 мм C18, при швидкості 2 мл/хв. Вихідна система розчинників являла собою 95 % води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник A), і 5 % ацетонітрилу, що містить 0,1 % мурашиної кислоти (розчинник B) для перших 0,3 хвилин, з наступним градієнтом до 5 % розчинника A і 95 % розчинника B за наступні 4 хвилини. Кінцеву систему розчинників витримували постійною протягом ще 1 хвилини. Мікрохвильові експерименти виконували з використанням Biotage Initiator™, в якому застосовується одномодовий резонатор і динамічна настройка. Можуть бути досягнутими температури від 40 до 250 °C, і може бути досягнутий тиск до 20 бар. Присутнє пристосування для застосування повітряного охолодження під час опромінення.

[00188] Препаративну ВЕРХ очистку виконували з використанням С18-зворотньофазової колонки Genesis (С18) або С6-феніл колонки Phenomenex (С6-феніл) (100 × внутрішній діаметр 22,5 мм, з розміром частинок 7 мікрон, УФ-детекція при 230 або 254 нм, потік 5-15 мл/хв.), елюючи градієнтами від 100-0 до 0-100 % води/ацетонітрилу або води/метанолу, що містять 0,1 % мурашиної кислоти. Фракції, що містять цільовий продукт (визначені за допомогою ЖХМС) об'єднали, органічну фракцію видалили випаровуванням, водну фракцію, що залишилась, ліофілізували для одержання продукту.

[00189] Сполуки, для яких була необхідна колонкова хроматографія, очищали вручну або повністю автоматично, використовуючи систему флеш-очистки Biotage SP1TM з Touch Logic ControlTM або попередньо упакований силікагелевий картридж Isolute® SPE системи Combiflash Companion®, картридж Biotage SNAP або картридж Redisep® Rf, відповідно.

[00190] Назвали сполуки за допомогою Autonom2000 в програмі ISISDraw.

[00191] Скорочення:

ДХМ Дихлорметан

IMS промисловий метильований спирт

ДМФ N, N-Диметилформамід

DMAP 4-Диметиламінопіридин

ТГФ Тетрагідрофуран

ДМСО Диметилсульфоксид

NMP N-метилпіролідинон

ДХЕ 1,2-Дихлоретан

HATU 7-Азабензотриазол-1-іл-N, N,N",N'-тетраметилуронію гексафторфосфат

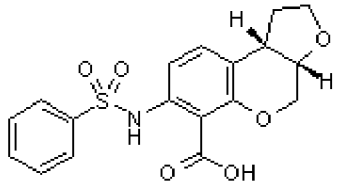
EDAC N-(3-Диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіаміду гідрохлорид

IMS промисловий метильований спирт

NMM N-метилморфолін

DBU 1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен

Приклад 1: Цис-(3aRS, 9bRS)-7-(бензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота



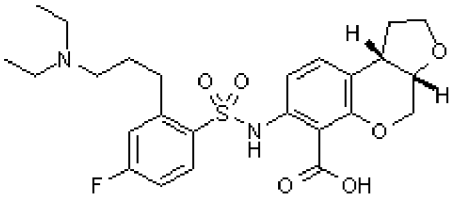
Суміш цис-енантіомерів

[00192] Гідроксид літію (0,048 г) додали до розчину метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-(бензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 1, 0,08 г) в суміші діоксану (10 мл) і води (5 мл), і одержану суміш опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 110 °С з повітряним охолодженням протягом 20 хвилин. К суміші додали додаткову кількість гідроксиду літію (0,2 г), і опромінювали суміш в мікрохвильовому реакторі при 110 °С з повітряним охолодженням загалом 80 хвилин. Після охолодження розчин підкислили додаванням водного розчину мурашиної кислоти (10 %), а одержану суміш екстрагували етилацетатом, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок розчинили в суміші метанолу (10 мл) і води (5 мл) і обробили гідроксидом літію (0,2 г), потім опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 110 °С з повітряним охолодженням протягом 40 хвилин. Після охолодження розчин підкислили додаванням мурашиної кислоти (10 %), а одержану суміш екстрагували етилацетатом, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили препаративною ВЕРХ (С18), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 30-50 %, для одержання цис-(3aRS, 9bRS)-7-(бензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти (0,019 г) у вигляді білої твердої речовини.

[00193] ^{1}H ЯМР (CD_3OD) δ: 7,71 (2H, d), 7,54 (1H, t), 7,44 (2H, t), 7,24 (1H, d), 7,12 (1H, d), 4,24 (1H, m), 4,09 (1H, dd), 3,92 (1H, dd), 3,8-3,65 (2H, m), 3,47 (1H, m), 2,45 (1H, m), 1,83 (1H, m).

[00194] ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,79 (M-H) 374.

Приклад 2: Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-діетиламінопропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота



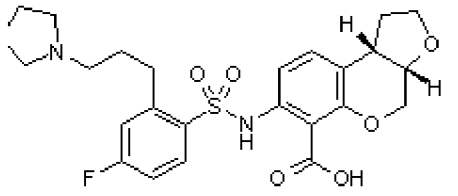
Суміш цис-енантіомерів

[00195] Розчин 7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти (Проміжна сполука 8, 0,1 г) в суміші IMS (2 мл) і льодяної оцтової кислоти (3 мл) обробили в атмосфері азоту гідроксидом паладію на вуглеці (10 %, 0,02 г). Азот замінили воднем і перемішували суміш в атмосфері водню протягом 100 хвилин. Суміш відфільтрували через, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок розчинили в толуолі і повторно упарили розчин. Залишок розтерли з ефіром, а тверду речовину зібрали фільтрацією і очистили препаративною ВЕРХ (С6-феніл), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 20-40 %, для одержання цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-діетиламінопропіл-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти (0,1 г) у вигляді білої твердої речовини.

[00196] ^{1}H ЯМР (CD_3OD) δ: 7,94 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,17 (1H, m), 7,06 (1H, d), 6,99 (1H, dt), 4,21 (1H, m), 3,98 (1H, dd), 3,88 (1H, dd), 3,72 (2H, m), 3,42 (1H, m), 3,23 (6H, m), 3,10 (2H, m), 2,42 (1H, m), 1,98 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,31 (6H, t).

[00197] ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,10 (M+H) 507.

Приклад 3: Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-{піролідин-1-іл}пропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота



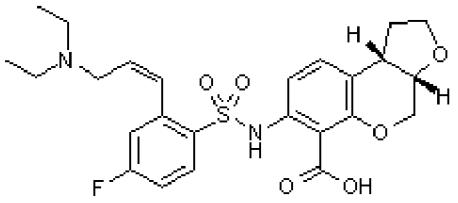
Суміш цис-енантіомерів

[00198] Гідроксид літію (0,028 г) додали до розчину метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-{піролідин-1-іл}пропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 14, 0,06 г) в діоксані (2 мл) і воді (1 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 80 °C протягом 8 годин. Після охолодження суміш підкислили додаванням водного розчину мурашиної кислоти (10 %) і екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю аміаку в метанолі (2 М) і ДХМ з градієнтом 1-10 %. Виділену тверду речовину розтерли з сумішшю ефіру і циклогексану (50 %), а тверду речовину зібрали фільтрацією. Тверду речовину очистили препаративною ВЕРХ (С18), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 10-95 %. Виділений продукт розтерли з ефіром, а тверду речовину зібрали фільтрацією для одержання цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-{піролідин-1-іл}пропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти (0,006 г) у вигляді білої твердої речовини.

[00199] ^{1}H ЯМР (CD_3OD) δ: 7,93 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 6,99 (1H, dt), 4,21 (1H, m), 3,98 (1H, dd), 3,88 (1H, dd), 3,72 (2H, m), 3,43 (2H, m), 3,30 (4H, m), 3,13 (3H, m), 2,42 (1H, m), 2,07 (4H, m), 2,0 (2H, m), 1,81 (1H, m).

[00200] ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,11 (M+H) 505.

Приклад 4: Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота



Суміш цис-енантіомерів

[00201] Одержали таким самим способом, як Приклад 3, виходячи з метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 17), і нагріваючи при 80 °C протягом ночі.

[00202] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,65 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,19 (2H, m), 7,02 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,10 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,82-3,64 (4H, m), 3,63-3,30 (3H, m), 3,03 (4H, q), 2,35 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,07 (6H, t).

[00203] ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,05 (M+H) 505.

Приклади 5 і 6: Розділення енантіомерів з Прикладу 4.

[00204] Зразок з Прикладу 4 піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IC, 4,6 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник проби ДХЕ:абсолютний етанол, 1:1, концентарція проби 1 мг/100 мкл, об'єм проби 120 мкл. Розчинник для елюювання: абсолютний етанол, швидкість потоку 0,55 мл/хв., температура 21 °C.

Приклад 5: Перший елюйований енантіомер: час утримування на вказаній вище колонці: 34,96 хвилин, д.и. 93 %.

[00205] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,64 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,01 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,08 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,33 (3H, m), 3,03 (4H, br), 2,34 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,06 (6H, t).

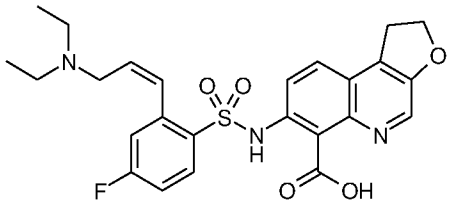
[00206] ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,07 (M+H) 505.

Приклад 6: Другий елюйований енантіомер: час утримування на вказаній вище колонці 40,97 хвилин, д.и. 65 %.

[00207] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,64 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,18 (2H, m), 7,01 (1H, d), 6,92 (1H, d), 6,08 (1H, m), 4,09 (1H, m), 3,75 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,33 (3H, m), 3,03 (4H, br), 2,34 (1H, m), 1,68 (1H, m), 1,06 (6H, t).

[00208] ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,06 (M+H) 505.

Приклад 7: 7-[2-((Z)-3-Діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти форміатна сіль

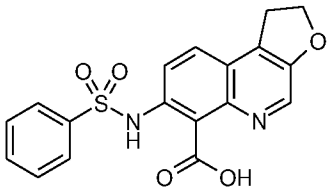


[00209] Одержали таким самим способом, як Приклад 1, виходячи з метилу 7-[N-{2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл}-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 20), у вигляді жовтої твердої речовини.

[00210] ^{1}H ЯМР (CD_3OD) δ: 8,50 (1H, s), 8,47 (2H, s), 7,96 (1H, m), 7,91 (1H, d), 7,79 (1H, d), 7,45 (1H, d), 7,11 (2H, m), 6,13 (1H, m), 3,79 (2H, d), 3,59 (2H, t), 3,10 (6H, m), 1,16 (6H, m).

[00211] ЖХМС (Спосіб C), час утримування 2,84 (M+H) 500.

Приклад 8: 7-(Бензолсульфоніламіно)-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти форміатна сіль

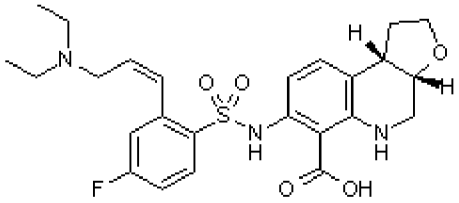


[00212] Одержали таким самим способом, як Приклад 1, виходячи з метилу 7-(бензолсульфоніламіно)-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-кабоксилату (Проміжна сполука 26).

[00213] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,54 (1H, s), 8,25 (1H, s), 7,78 (3H, m), 7,66 (1H, d), 7,44 (3H, m), 4,69 (2H, t), 3,46 (2H, t).

[00214] ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,66 (M+H) 371.

Приклад 9: Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонова кислота



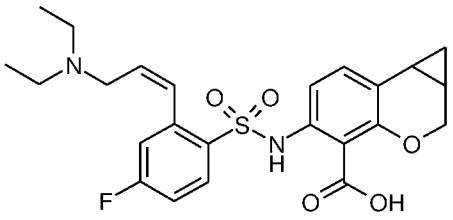
Суміш цис-енантіомерів

[00215] Гідроксид літію (0,09 г) додали до розчину метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 27, 0,06 г) в суміші діоксану (5 мл) і води (1 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 80 °C протягом ночі. Потім суміш опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 30 хвилин, а потім при 180 °C протягом 30 хвилин. Після охолодження суміш відфільтрували, а фільтрат підкислили додаванням мурашиної кислоти (1 мл), а потім випарили до сухого залишку. Залишок очистили препаративною ВЕРХ (С18), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 10-98 %. Виділений продукт розчинили в ДХМ і випарили до сухого залишку, потім розчинили в ефірі і випарили до сухого залишку для одержання цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти (0,005 г) у вигляді білої твердої речовини.

[00216] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,54 (1H, br s), 7,99 (1H, br s), 7,48 (1H, d), 7,04 (1H, m), 6,90 (1H, d), 6,76 (1H, d), 6,62 (1H, m), 6,11 (1H, m), 4,17 (1H, m), 3,82 (1H, m), 3,78-3,59 (2H, m), 3,32-3,10 (4H, m), 3,04-2,86 (3H, m), 2,35 (1H, m), 1,79 (1H, m), 1,15 (6H, t).

[00217] ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,31 (M+H) 504

Приклад 10: (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-Діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



[00218] Метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (Проміжна сполука 40, 0,185 г) і гідроксид літію моногідрат (0,159 г) суспендували в діоксані (4 мл) і воді (1 мл). Реакційну суміш опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 135 °C протягом 30 хвилин. Після охолодження суміш підкислили до pH 4 мурашиною кислотою, потім додали етанол і толуол і концентрували суміш in vacuo. Залишок розтерли з сумішшю метанолу і ДХМ (10 %), а тверду речовину відфільтрували і промили сумішшю метанолу і ДХМ. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-8 %. Отриманий продукт розтерли з етилацетатом і висушили in vacuo при 50 °C для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,066 г) у вигляді білої твердої речовини.

[00219] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,64 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,27-7,19 (2H, m), 7,10 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,20-6,10 (1H, m), 4,17 (1H, d), 3,76 (2H, br, s), 3,57 (1H, d), 3,10 (4H, br, q), 1,92 (1H, td), 1,75-1,69 (1H, m), 1,13 (6H, t), 0,94 (1H, td), 0,74 (1H, m).

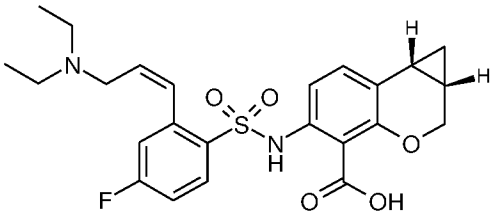
[00220] ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,32 (M+H) 475

Приклади 11 і 12: Розділення енантіомерів з Прикладу 10.

[00221] Зразок з Прикладу 10 піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IC, 10 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник для елюювання: метил-трет-бутиловий ефір: ізопропанол: ДХМ (16:20:64).

Приклад 11: Перший елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм): 21,8 хвилин, e.i. >99 %: (1aS, 7bR)-5-[2-((Z)-3-Діетиламінопроп-1-еніл)-4-

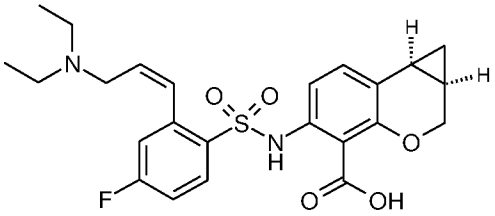
фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



[00222] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,63 (1H, d), 7,43 (1H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 6,85 (1H, dt), 6,72 (1H, dd), 5,93 (1H, m), 4,27 (1H, d), 3,98 (1H, br m), 3,68 (1H, m), 3,58 (1H, br), 3,27-3,06 (4H, m), 1,87 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,23 (6H, t), 1,04 (1H, m), 0,91 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,30 (M+H) 475

Приклад 12: Другий елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм): 27,5 хвилин, e.i. >99 %: (1aR, 7bS)-5-[2-((Z)-3-Діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

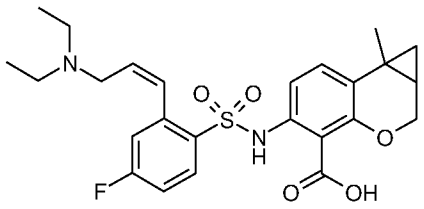


[00223] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,63 (1H, d), 7,43 (1H, m), 7,15-7,08 (2H, m), 6,85 (1H, dt), 6,72 (1H, dd), 5,93 (1H, m), 4,27 (1H, d), 3,98 (1H, br m), 3,68 (1H, m), 3,58 (1H, br), 3,27-3,06 (4H, m), 1,87 (1H, m), 1,63 (1H, m), 1,23 (6H, t), 1,04 (1H, m), 0,91 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,32 (M+H) 475.

Абсолютну конфігурацію Прикладів 11 і 12 визначили рентгеноструктурним аналізом Прикладу 12 з MetAP2.

Приклад 13: (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-Діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

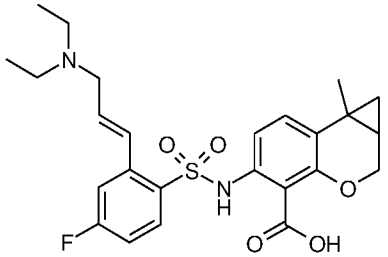


[00224] Одержали таким самим способом, як Приклад 3, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 48).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,8-9,2 (1H, br s), 7,65 (1H, d), 7,39 (1H, m), 7,24 (1H, d), 7,18 (1H, d), 6,83 (1H, dt), 6,72 (1H, dd), 5,91 (1H, m), 4,21 (1H, d), 3,98 (1H, br t), 3,71 (1H, d), 3,61 (1H, br s), 3,28-3,06 (4H, m), 1,41 (3H, s), 1,37 (1H, m), 1,24 (6H, t), 1,14 (1H, t), 0,74 (1H, dd).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,55 (M+H) 489.

Приклад 14: (1aRS, 7bSR)-5-[2-((E)-3-Діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



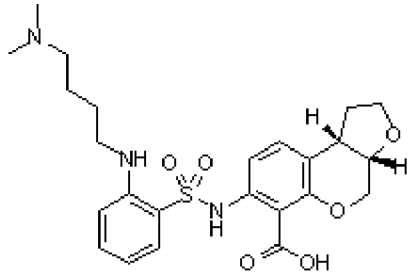
[00225] Виділили як неосновний побічний продукт препаративною ВЕРХ при одержанні Прикладу 13.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,9 (1H, br s), 7,93 (1H, dd), 7,70 (1H, d), 7,25 (1H, d), 7,10 (1H, d), 7,06

(1H, dd), 6,90 (1H, dt), 6,19 (1H, m), 4,23 (1H, d), 3,76 (1H, d), 3,68 (2H, m), 3,29 (4H, q), 1,36 (6H, t), 1,35 (3H, s), 1,31 (1H, m), 1,10 (1H, t), 1,67 (1H, dd).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,66 (M+H) 489.

Приклад 15: Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(4-диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота



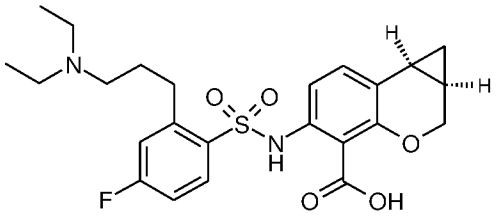
Суміш енантіомерів

[00226] 4-Диметиламінобутиламін (0,348 г) і триетиламін (0,2 мл) додали до суспензії цис-(3aRS, 9bRS)-7-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти (Проміжна сполука 57, 0,15 г) в ацетонітрилі (1,5 мл) і нагрівали суміш при 130 °C в закритій пробірці протягом 36 годин. Потім суміш розвели водою (2 мл) і очистили розчин препаративною ВЕРХ (C6-феніл), елюючи сумішшю метанолу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 5-98 %. Виділений продукт додатково очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-15 % для одержання цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(4-диметиламінобутиламіно)-бензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти (0,062 г) у вигляді склоподібної піни.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,21 (1H, br s), 7,72 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,26 (1H, m), 7,02 (1H, d), 6,59 (1H, d), 6,56 (1H, t), 5,85 (1H, t), 4,29 (1H, dt), 4,05 (1H, dd), 3,85 (1H, m), 3,77 (2H, m), 3,34 (1H, q), 3,21 (2H, m), 2,98 (2H, t), 2,80 (6H, s), 2,41 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,71 (2H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,18 (M+H) 490

Приклад 16: (1aR, 7bS)-5-[2-(3-Діетиламінопропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

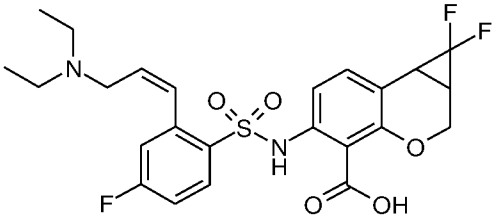


[00227] Одержали таким самим способом, як Приклад 2, виходячи з (1aR, 7bS)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (Приклад 12).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,81 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,82 (2H, m), 4,32 (1H, d), 3,74 (1H, d), 3,42-3,32 (1H, m), 3,18 (4H, m), 3,14-2,94 (3H, m), 2,00 (2H, m), 1,84 (1H, m), 1,62 (1H, m), 1,31 (6H, t), 1,04 (1H, m), 0,88 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,36 (M+H) 477.

Приклад 17: (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-Діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



[00228] Одержали таким самим способом, як Приклад 10, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 59), у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,0-9,6 (1H, br s), 7,64 (1H, d), 7,47 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,13 (1H, d), 6,87 (1H, dt), 6,73 (1H, dd), 5,95 (1H, m), 4,28 (1H, d), 3,96 (1H, m), 3,92-3,79 (1H, br s), 3,78-3,67 (1H, br s), 3,17 (4H, q), 2,64 (1H, t), 2,23 (1H, m), 1,24 (6H, t).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,38 (M+H) 511.

Приклади 18 і 19: Розділення енантіомерів з Прикладу 17.

[00229] Зразок з Прикладу 17 піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IA, 20 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник для елюювання: метанол: етанол: гептан (12,5:12,5:75).

Приклад 18: Перший елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм): 14,7 хвилин, e.i. >95 %.

[00230] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,83 (1H, t), 7,27-7,17 (3H, m), 7,09 (1H, d), 6,85 (1H, d), 5,98 (1H, m), 4,27 (1H, d), 3,76 (1H, m), 3,56 (1H, t), 2,90 (1H, t), 2,85 (1H, t), 2,77 (4H, br s), 2,55 (1H, s), 0,97 (6H, br t).

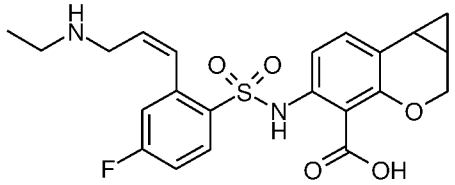
ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,39 (M+H) 511

Приклад 19: Другий елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці 19,0 хвилин, e.i. >95 %.

[00231] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,72 (1H, dd), 7,36 (1H, d), 7,26 (1H, dt), 7,21 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 6,99 (1H, d), 6,13 (1H, m), 4,29 (1H, d), 3,87-3,70 (3H, m), 3,10 (4H, m), 2,96 (1H, t), 2,56 (1H, m), 1,11 (6H, t).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,39 (M+H) 511.

Приклад 20: (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-Етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 63, 0,09 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,047 г) в суміші діоксану (10 мл) і води (5 мл) перемішували і нагрівали при 120 °C протягом 32 годин. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок підкислили до pH 4 мурашиною кислотою. Одержану тверду речовину зібрали фільтрацією і промили водою для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,029 г) у вигляді сірої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 10,4-9,95 (1H, br s), 7,51 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,17 (1H, dt), 7,11 (1H, dd), 7,07 (1H, d), 6,99 (1H, d), 5,93 (1H, m), 4,11 (1H, d), 3,60 (2H, m), 3,51 (1H, d), 2,92 (2H, q), 1,87 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,12 (3H, t), 0,89 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,32 (M+H) 447.

Приклади 21 і 22: Розділення енантіомерів з Прикладу 20.

[00232] Зразок з Прикладу 20 піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IC, 10 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник для елюювання: метил-трет-бутиловий ефір: ізопропанол: ДХМ (15:20:65).

[00233] Приклад 21: Перший елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм): 14,3 хвилин, e.i. >99 %.

[00234] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 10.16 (2H, br s), 7.56 (1H, dd), 7.26 (1H, d), 7.22 (1H, dt), 7.17 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 7.05 (1H, d), 5.99 (1H, m), 4.16 (1H, d), 3.65 (2H, m), 3.57 (1H, d), 2.98 (2H, q), 1.93 (1H, m), 1.73 (1H, m), 1.17 (3H, t), 0.94 (1H, m), 0.78 (1H, q).

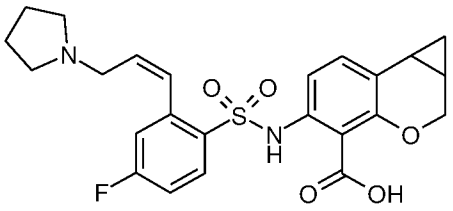
ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,27(M+H) 447.

Приклад 22: Другий елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці 20,6 хвилин, e.i. >99 %.

[00235] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 10,16 (2H, br s), 7,56 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,22 (1H, dt), 7,17 (1H, dd), 7,12 (1H, d), 7,05 (1H, d), 5,99 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,65 (2H, m), 3,57 (1H, d), 2,98 (2H, q), 1,93 (1H, dt), 1,73 (1H, m), 1,17 (3H, t), 0,94 (1H, dt), 0,75 (1H, q).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,26(M+H) 447.

Приклад 23: (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



Одержали таким самим способом, як Приклад 20, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 66), у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,2-11,6 (1H, br s), 7,49 (1H, dd), 7,30 (1H, d), 7,21-7,12 (2H, m), 7,09 (1H, m), 6,97 (1H, d), 6,10 (1H, m), 4,12 (1H, d), 3,80 (2H, d), 3,51 (1H, d), 3,28 (4H, m), 1,89 (1H, m), 1,85 (4H, m), 1,68 (1H, m), 0,90 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,39 (M+H) 473

Приклади 24 і 25: Розділення енантіомерів з Прикладу 23.

[00236] Зразок з Прикладу 23 піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IC, 10 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник для елюювання: метил-трет-бутиловий ефір: етанол (75:25).

[00237] Приклад 24: Перший елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм): 17,5 хвилин, e.i. >99 %:

[00238] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,55 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,14 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,14 (1H, m), 4,17 (1H, d), 3,84 (2H, br d), 3,57 (1H, d), 3,30 (4H, br), 1,97-1,85 (5H, br m), 1,73 (1H, m), 0,95 (1H, dt), 0,74 (1H, q).

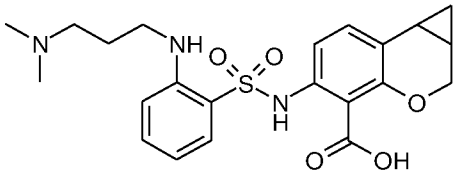
ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,33 (M+H) 473

Приклад 25: Другий елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці 21,4 хвилин, e.i. >98 %.

[00239] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,55 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,24 (1H, dd), 7,19 (1H, dd), 7,14 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,14 (1H, dt), 4,17 (1H, d), 3,84 (2H, br d), 3,57 (1H, d), 3,29 (4H, br), 1,97-1,85 (5H, br m), 1,73 (1H, m), 0,95 (1H, dt), 0,74 (1H, q).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,34 (M+H) 473.

Приклад 26: (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-Диметиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



[00240] Суміш (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,15 г), 3-диметиламінопропіламіну (1,26 г) і триетиламіну (0,62 г) в NMP (6 мл) перемішували і нагрівали при 140 °C протягом 48 годин. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 5-10 %. Отриманий продукт повторно очистили препаративною ТСХ, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ (10 %), для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)-бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,08 г) у вигляді сірувато-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,36 (1H, dd), 7,22 (1H, dt),7,02 (2H, s), 6,68 (1H, d), 6,44 (1H, t), 6,24 (1H, br s), 4,11 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,30-3,10 (4H, m), 2,68 (6H, s), 1,83 (1H, m), 1,72-1,52 (3H, m), 0,85 (1H, m), 0,65 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,31 (M+H) 446.

Приклади 27 і 28: Розділення енантіомерів з Прикладу 26.

[00241] Зразок з Прикладу 26 піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IB, 20 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник для елюювання: гексан: етанол: діетиламін (49,8:50:0,2).

Приклад 27: Перший елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм) 14,61 хвилин (e.i. >98 %).

[00242] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,37 (1H, dd), 7,23 (1H, dt),7,02 (2H, s), 6,68 (1H, d), 6,45 (1H, t), 6,24 (1H, br s), 4,11 (1H, d), 3,52 (1H, d), 3,35-3,02 (4H, m), 2,67 (6H, s), 1,84 (1H, m), 1,74-1,52

(3H, m), 0,85 (1H, m), 0,66 (1H, m).

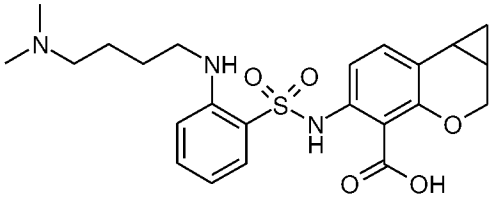
ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,21 (M+H) 446.

Приклад 28: Другий елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм) 18,16 хвилин (e.i. >98 %).

[00243] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,37 (1H, dd), 7,23 (1H, dt),7,02 (2H, s), 6,68 (1H, d), 6,44 (1H, t), 6,25 (1H, br s), 4,11 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,41-3,05 (4H, m), 2,69 (6H, s), 1,84 (1H, m), 1,74-1,52 (3H, m), 0,85 (1H, m), 0,66 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,20 (M+H) 446.

Приклад 29: (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-Диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



Одержали таким самим способом, як Приклад 26, виходячи з (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67), і 4-диметиламінобутиламіну.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,0-12,0 (1H, br s), 7,58 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,02 (2H, s), 6,69 (1H, d), 6,55 (1H, t), 5,70 (1H, m),4,14 (1H, d), 3,53 (1H, d), 3,15 (2H, m), 2,91 (2H, m), 2,67 (6H, s), 1,83 (1H, m), 1,76 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,53 (2H, m), 0,84 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,43 (M+H) 460.

Приклади 30 і 31: Розділення енантіомерів з Прикладу 29.

Зразок з Прикладу 29 піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IB, 20 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник для елюювання: гексан: етанол: діетиламін (49,8:50:0,2).

Приклад 30: Перший елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм) 12,69 хвилин (e.i. >98 %).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,0-12,2 (1H, br s), 7,58 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,02 (2H, m), 6,69 (1H, d), 6,55 (1H, t), 5,71 (1H, m), 4,14 (1H, d), 3,53 (1H, d), 3,15 (2H, m), 2,89 (2H, m), 2,67 (6H, s), 1,83 (1H, m), 1,76 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,54 (2H, m), 0,85 (1H, m), 0,68 (1H, m).

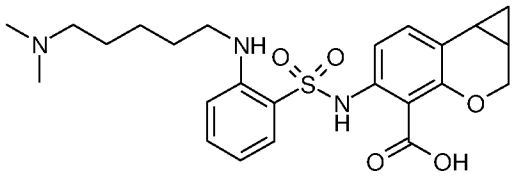
ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,33 (M+H) 460.

Приклад 31: Другий елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм) 16,82 хвилин (e.i. >98 %).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,9-12,1 (1H, br s), 7,58 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,02 (2H, s), 6,70 (1H, d), 6,55 (1H, t), 5,71 (1H, m), 4,14 (1H, d), 3,53 (1H, d), 3,15 (2H, m), 2,91 (2H, m), 2,68 (6H, s), 1,83 (1H, m), 1,77 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,54 (2H, m), 0,85 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,33 (M+H) 460.

Приклад 32: (1aRS, 7bSR)-5-[2-(5-Диметиламінопентиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

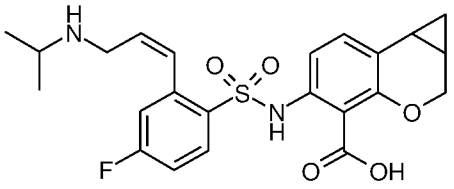


[00244] Одержали таким самим способом, як Приклад 26, виходячи з (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67) і 5-диметиламінопентиламіну.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,8-12,2(1H, br s), 7,67 (1H, dd), 7,30 (1H, dt), 6,98 (1H, d), 6,85 (1H, d), 6,68 (1H, d), 6,60 (1H, t), 5,54 (1H, m), 4,14 (1H, d), 3,54 (1H, d), 3,05 (4H, m), 2,66 (6H, s), 1,81 (1H, m), 1,63 (5H, m), 1,51 (2H, m), 0,83 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,55 (M+H) 474.

Приклад 33: (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Пропан-2-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

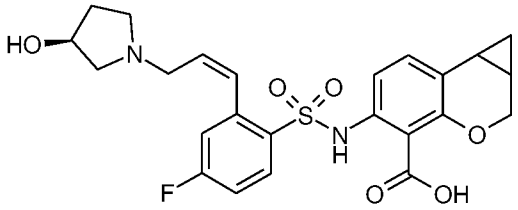


[00245] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 69, 0,12 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,1 г) в суміші діоксану (10 мл) і води (5 мл) перемішували і нагрівали при 100 °C протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок підкислили до pH 4 мурашиною кислотою, потім екстрагували сумішшю етилацетату і ТГФ (1:1). Органічну фазу висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок розчинили в етилацетаті (2 мл) і додали гексан (10 мл). Тверду речовину зібрали фільтрацією і промили ефіром для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,04 г) у вигляді сірувато-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 10,5-9,8 (1H, br s), 7,54 (1H, dd), 7,23-7,08 (3H, m), 7,04 (1H, d), 6,96 (1H, d), 5,91 (1H, m), 4,09 (1H, d), 3,63 (2H, m), 3,53 (1H, m), 3,49 (1H, d), 1,85 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,16 (6H, d), 0,86 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,37 (M+H) 461.

Приклад 34: (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-Гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

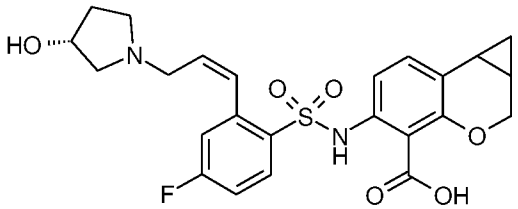


[00246] Одержали таким самим способом, як Приклад 33, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 70).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,5-11,3 (1H, br s), 7,62 (1H, m), 7,32 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,13 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,12 (1H, m), 5,26 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,19 (1H, d), 3,79 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,20-3,00 (3H, br s), 2,05 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,77 (2H, m), 0,96 (1H, m), 0,76 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,15 (M+H) 489.

Приклад 35: (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-Гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

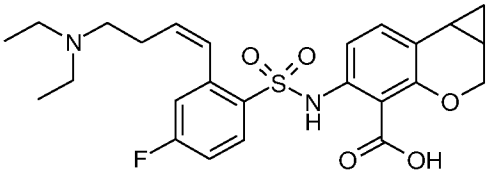


[00247] Одержали таким самим способом, як Приклад 33, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 71).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,5-11,4 (1H, br s), 7,62 (1H, m), 7,33 (1H, d), 7,22 (2H, m), 7,13 (1H, d), 6,98 (1H, d), 6,14 (1H, m), 5,26 (1H, m), 4,37 (1H, m), 4,19 (1H, d), 3,79 (2H, m), 3,59 (1H, dd), 3,20-3,00 (3H, br s), 2,05 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,77 (2H, m), 0,96 (1H, m), 0,76 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,14 (M+H) 489.

Приклад 36: (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-Діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



[00248] Одержали таким самим способом, як Приклад 33, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-(метоксикарбоніл)-N-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 72).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,8-11,4 (1H, br s), 7,54 (1H, dd), 7,14-7,02 (4H, m), 6,83 (1H, d), 5,66 (1H, m), 4,09 (1H, d), 3,51 (1H, d), 3,13 (2H, m), 2,92 (4H, m), 2,34 (2H, m), 1,84 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,06 (6H, t), 0,86 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,35 (M+H) 489.

Приклади 37 і 38: Розділення енантіомерів з Прикладу 36.

[00249] Зразок з Прикладу 37 піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IC, 10 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник для елюювання: метил-трет-бутиловий ефір: ізопропанол: ДХМ (16:20:64).

Приклад 37: Перший елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6 мм x 250 мм): 25,8 хвилин, e.i. >98 %:

[00250] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,61 (1H, dd), 7,20-7,09 (4H, m), 6,90 (1H, d), 5,74 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,22-3,11 (2H, m), 2,99 (4H, m), 2,50 (2H, m), 1,92 (1H, dt), 1,72 (1H, m), 1,15 (6H, t), 0,93 (1H, m), 0,75 (1H, m).

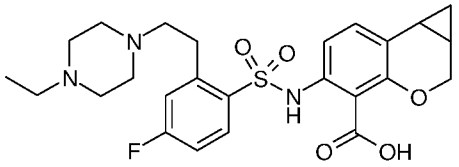
ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,36(M+H) 489

Приклад 38: Другий елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці 44,0 хвилин, e.i. >98 %.

[00251] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,61 (1H, dd), 7,20-7,10 (4H, m), 6,90 (1H, d), 5,74 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,23-3,10 (2H, m), 2,99 (4H, q), 2,51 (2H, m), 1,92 (1H, dt), 1,72 (1H, m), 1,15 (6H, t), 0,93 (1H, m), 0,75 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,36 (M+H) 489

Приклад 39: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(4-Етилпіперазин-1-іл)-етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

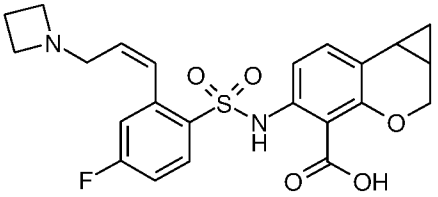


[00252] Розчин (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-вінілбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 74, 0,035 г) і 3 краплини N-етилпіперазину в ізопропанолі (0,5 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 160 °C протягом 15 хвилин, потім знову при 170 °C протягом 15 хвилин. Після охолодження суміш очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю метанолу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 20-60 %. Виділений продукт додатково очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-10 % для одержання (1aS, 7bR)-5-{2-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)-етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,018 г) у вигляді сірувато-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,95 (1H, dd), 7,07 (2H, s), 6,95 (1H, dd), 6,91 (1H, dt), 4,38 (1H, d), 3,79 (1H, d), 3,42 (2H, q), 3,35 (2H, q), 3,21-3,05 (4H, m), 3,04-2,88 (4H, m), 2,79 (2H, m), 1,86 (1H, dt), 1,66 (1H, m), 1,22 (3H, t), 1,06 (1H, q), 0,93 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 2,95 (M+H) 504

Приклад 40: (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Азетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



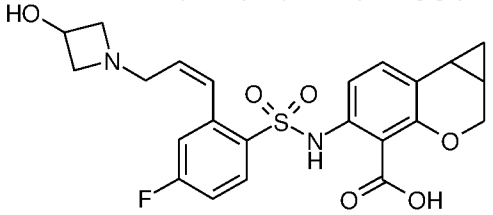
[00253] Одержали таким самим способом, як Приклад 33, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-

5-{2-[(Z)-3-(азетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 76).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,8-11,1 (1H, br s), 7,51 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,17 (1H, dt), 7,10 (2H, m), 7,00 (1H, d), 5,90 (1H, m), 4,12 (1H, d), 3,96 (4H, m), 3,74 (2H, m), 3,52 (1H, d), 2,27 (2H, m), 1,89 (1H, m), 1,69 (1H, m), 0,90 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,26 (M+H) 459.

Приклад 41: (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(3-Гідроксіазетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

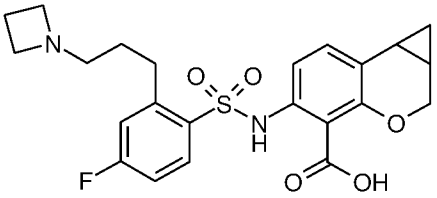


[00254] Одержали таким самим способом, як Приклад 33, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(Z)-3-(3-Гідроксіазетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 77).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,8-11,2 (1H, br s), 7,53 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,17 (1H, dt), 7,09 (2H, m), 6,97 (1H, d), 5,90 (1H, m), 4,40 (1H, m), 4,18 (2H, m), 4,12 (1H, d), 3,69 (4H, m), 3,52 (1H, d), 1,87 (1H, m), 1,69 (1H, m), 0,89 (1H, m), 0,70 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,18 (M+H) 475.

Приклад 42: (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Азетидин-1-іл)пропіл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

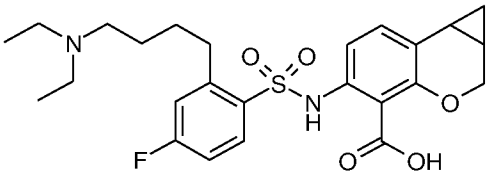


[00255] Розчин (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (Приклад 40, 0,03 г) в метанолі обробили в атмосфері азоту паладієм на вуглеці (10 %, 0,01 г). Азот замінили воднем і перемішували суміш в атмосфері водню протягом ночі. Суміш відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили ВЕРХ (C18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-іл)пропіл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,019 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,76 (1H, dd), 7,20 (1H, dd), 7,09 (1H, dt), 7,05 (1H, d), 6,99 (1H, d) 4,15 (1H, d), 3,97 (2H, m) 3,56 (1H, d), 3,14 (2H, m), 2,99 (4H, m), 2,29 (2H, m), 1,86 (1H, m), 1,81-1,64 (3H, m), 0,88 (1H, m), 0,69 (1H, m).

^{1}H ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,20 (M+H) 461.

Приклад 43: (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-Діетиламінобутил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

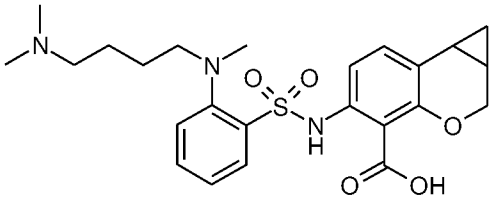


[00256] Одержали таким самим способом, як Приклад 42, виходячи з (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Приклад 36), у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,0-11,6 (1H, br s), 7,82 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 7,08 (1H, dt), 7,02 (1H, d), 6,96 (1H, d), 4,14 (1H, d), 3,55 (1H, d), 2,99 (8H, m), 1,83 (1H, m), 1,65 (5H, m), 1,14 (6H, t), 0,85 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,45 (M+H) 491.

Приклад 44: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[N-(4-Диметиламінобутил)-N-метиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

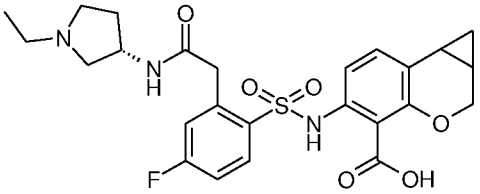


[00257] Суміш (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,1 г), N-(4-диметиламінобутил)-N-метиламіну (Проміжна сполука 78, 1,07 г) і триетиламіну (0,42 г) в NMP (6 мл) перемішували і нагрівали в закритій пробірці при 150 °C протягом 3 днів. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ (10 %), з наступною повторною очисткою ВЕРХ (C18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[N-(4-диметиламінобутил)-N-метиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,03 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,81 (1H, dd), 7,54 (1H, dt), 7,41 (1H, dd), 7,21 (1H, dt), 6,94 (1H, d), 6,85 (1H, d), 4,12 (1H, d), 3,55 (1H, d), 2,96 (2H, t), 2,85 (2H, t), 2,64 (6H, s), 2,49 (3H, s), 1,83 (1H, m), 1,74 (2H, m), 1,63 (3H, m), 0,87 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,37 (M+H) 474.

Приклад 45: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

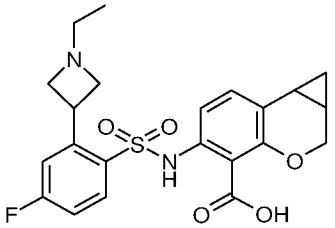


[00258] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 80, 0,148 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,168 г) в діоксані (3 мл) і воді (1 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 40 хвилин. Після охолодження суміш розвели метанолом, підкислили мурашиною кислотою і упарили in vacuo. Залишок розтерли з 10 % метанолу в ДХМ і відфільтрували. Фільтрат упарили in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-20 %. Одержану тверду речовину розтерли з ефіром і відфільтрували для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,091 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 9,56 (0,5H, br, d), 9,48 (0,5H, br, d), 7,59 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,16 (2H, m), 7,06 (1H, t), 4,46 (1H, br, q), 4,13 (1H, d), 3,92 (1H, dd), 3,70 (1H, m), 3,65 (1H, d), 3,58 (1H, br, m), 2,95-3,25 (6H, m), 2,40 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,76 (1H, m), 1,20 (3H, t), 0,97 (1H, m), 0,78 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,04 (M+H) 518.

Приклад 46: (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-Етилазетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

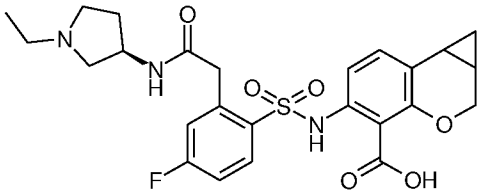


[00259] Одержали таким самим способом, як Приклад 45, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-етилазетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 86), у вигляді білої твердої речовини.

[00260] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,91 (1H, dd), 7,64 (1H, dd), 7,24 (1H, dt), 6,96 (1H, d), 6,66 (1H, d), 4,79 (1H, m), 4,21 (1H, d), 4,15 (2H, br, t), 3,89 (2H, br, m), 3,62 (1H, d), 3,06 (2H, q), 1,83 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,05 (3H, t), 0,88 (1H, m), 0,72 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 2,99 (M+H) 447.

Приклад 47: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-Етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

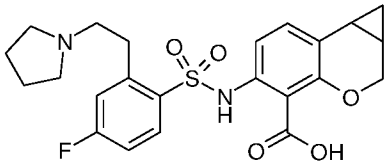


[00261] Одержали таким самим способом, як Приклад 45, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 92), у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,30 (0,5H, br, s), 10,25 (0,5H, br, s), 9,88 (1H, br, s), 7,52 (1H, m), 7,18-7,41 (3H, m), 6,75 (1H, m), 4,83 (0,5H, m), 4,70 (0,5H, m), 4,17 (1,5H, m), 3,84-4,10 (1,5H, m), 3,60-3,86 (3H, m), 3,45 (0,5H, d), 3,31 (0,5H, m), 3,13 (0,5H, m), 2,98 (0,5H, m), 2,83 (2H, m), 2,46 (1H, m), 2,29 (1H, m), 1,93 (1H, m), 1,67 (1H, q), 1,40 (3H, t), 1,13 (0,5H, m), 1,07 (0,5H, m), 0,97 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,03 (M+H) 518.

Приклад 48: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(Піролідин-1-іл)-етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

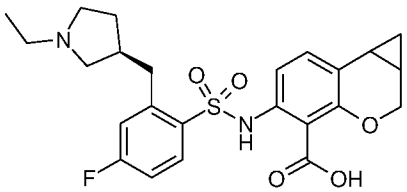


[00262] Одержали таким самим способом, як Приклад 39, виходячи з (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-вінілбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 74) і піролідину, у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,84 (1H, dd), 7,26 (1H, dd), 7,17 (1H, dt), 7,02 (1H, d), 6,74 (1H, d), 4,16 (1H, d), 3,59 (1H, d), 3,36-3,20 (8H, m), 1,91 (4H, m), 1,85 (1H, m), 1,69 (1H, m), 0,89 (1H, m), 0,70 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,12 (M+H) 461.

Приклад 49: (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



[00263] Гідроксид літію (0,111 г) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 95, 0,13 г) в суміші діоксану (4 мл) і води (1 мл) і перемішували, нагрівали суміш при 85 °C протягом ночі. Після охолодження суміш відфільтрували, а фільтрат підкислили додаванням 10 % водною лимонною кислотою (1 мл), а потім екстрагували ДХМ. Органічний екстракт висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок розтерли з діетиловим ефіром, і зібрали тверду речовину фільтрацією для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,085 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,81 (1H, dd), 7,28 (1H, dd), 7,16 (1H, dt), 7,11 (1H, dd), 6,99 (1H, dd), 4,20 (1H, dd), 3,60 (1H, t), 3,48-2,98 (9H, br m), 2,25 (1H, m), 1,91 (1H, dt), 1,73 (2H, m), 1,23 (3H, t), 0,93 (1H, dt), 0,75 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,21 (M+H) 475.

Приклади 50 і 51: Розділення енантіомерів з Прикладу 49.

[00264] Зразок з Прикладу 49 піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IC, 10 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник для елюювання: метил-трет-бутиловий ефір: ізопропанол: ДХМ (10:15:75).

Приклад 50: Перший елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці (4,6

мм x 250 мм): 30,0 хвилин, e.i. >99 %.

[00265] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,81 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 7,15 (1H, dt), 7,10 (1H, d), 7,01 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,23-3,11 (6H, m), 3,11-3,06 (3H, m), 2,25 (1H, m), 1,91 (1H, dt), 1,73 (2H, m), 1,22 (3H, t), 0,92 (1H, dt), 0,73 (1H, m).

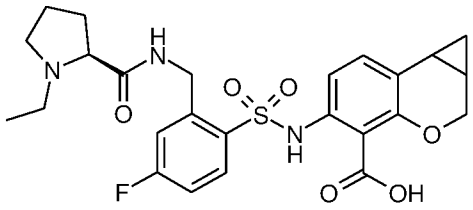
ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,25 (M+H) 475.

Приклад 51: Другий елюйований енантіомер: час утримування на аналітичній колонці 40,0 хвилин, e.i. >99 %.

[00266] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,80 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 7,15 (1H, dt), 7,10 (1H, d), 7,03 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,61 (1H, d), 3,48-2,97 (9H, br m), 2,27 (1H, m), 1,91 (1H, dt), 1,71 (2H, m), 1,23 (3H, t), 0,93 (1H, dt), 0,74 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,23 (M+H) 475.

Приклад 52: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Етилпіролідин-2-іл)карбоніламінометил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

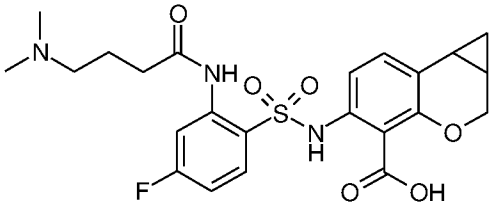


[00267] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламінометил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 101, 0,212 г) і гідроксиду літію (0,05 г) в діоксані (5,5 мл) і воді (2,5 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 30 хвилин. Після охолодження суміш розвели водою, підкислили мурашиною кислотою до pH 5 і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю метанолу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 35-75 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламінометил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,064 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10.8-9.6 (1H, br s), 8.90 (1H, br t), 7.71 (1H, m), 7.20 (3H, m), 6.86 (1H, m), 4.88 (2H, m), 4.37 (1H, dd), 3.85 (1H, dt), 3.61 (1H, m), 3.43 (1H, m), 2.97 (1H, m), 2.77 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.03 (1H, m), 1.91 (2H, m), 1.69 (1H, m), 1.18 (3H, q), 1.01 (2H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,09 (M+H) 518.

Приклад 53: (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-Диметиламінобутириламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

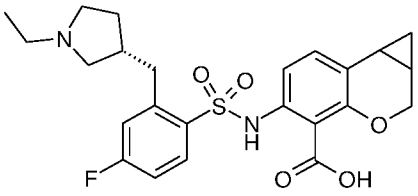


[00268] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутирил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 108, 0,2 г), карбонату калію (0,22 г), 1H-піразол-3-аміну (0,34 г) і йодиду літію (1,07 г) в ДМФ (10 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 1 години. Після охолодження суміш розвели метанолом і підкислили до pH 3 мурашиною кислотою, потім концентрували під вакуумом. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ (5 %). Отриманий продукт очистили ВЕРХ (C18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-диметиламінобутирил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,03 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,95 (1H, dd), 7,80 (1H, dd), 6,96 (1H, d), 6,95 (1H, dt), 6,79 (1H, d), 4,13 (1H, d), 3,56 (1H, d), 3,04 (2H, t),2,68 (6H, s), 2,56 (2H, t), 1,94 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,64 (1H, m), 0,84 (1H, m), 0,66 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,12 (M+H) 492.

Приклад 54: (1aRS, 7bSR)-5-[2-((S)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

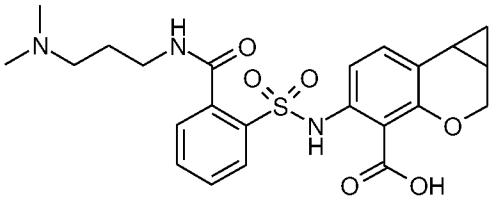


[00269] Одержали таким самим способом, як Приклад 49, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 113).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,81 (1H, dd), 7,27 (1H, dd), 7,15 (1H, dt), 7,10 (1H, d), 7,02 (1H, dd), 4,19 (1H, dd), 3,56 (1H, t), 3,23-3,11 (6H, m), 3,11-3,06 (3H, m), 2,25 (1H, m), 1,91 (1H, dt), 173 (2H, m), 1,22 (3H, t), 0,92 (1H, dt), 0,73 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,21 (M+H) 475.

Приклад 55: (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-Диметиламінопропілкарбамоїл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота

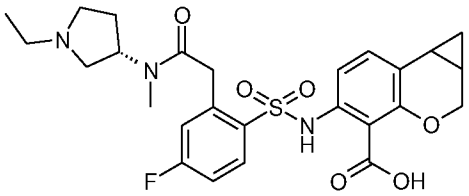


[00270] Розчин трет-бутилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 119, 0,03 г) в трифтороцтовій кислоті (5 мл) перемішували і нагрівали при 30 °C протягом ночі. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок очистили ВЕРХ (C18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропілкарбамоїл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,013 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,61 (1H, br t), 7,73 (1H, d), 7,52 (1H, t), 7,43 (2H, m), 6,97 (1H, d), 6,82 (1H, d), 4,14 (1H, d), 3,58 (1H, d), 3,26 (2H, m), 3,04 (2H, t), 2,60 (6H, s), 1,85 (3H, m), 1,67 (1H, m), 0,87 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 2,79 (M+H) 473.

Приклад 56: (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

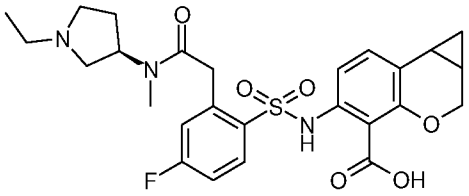


[00271] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 126, 0,047 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,168 г) в діоксані (3 мл) і воді (1 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 40 хвилин. Після охолодження суміш розвели метанолом, підкислили мурашиною кислотою і упарили in vacuo. Залишок розтерли з 10 % метанолу в ДХМ, відфільтрували, а фільтрат упарили in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-40 %. Одержану тверду речовину розтерли з етилацетатом і відфільтрували для одержання (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,022 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6 при 80 °C) δ: 7,83 (1H, t), 7,12 (1H, dt), 7,08 (1H, d), 7,01 (1H, d), 6,84 (1H, m), 4,61 (1H, br, s), 4,19 (1H, d), 4,12 (2H, s), 3,73 (1H, d), 2,71-3,18 (7H, br, m), 2,94 (3H, s), 1,85-2,15 (3H, m), 1,72 (1H, m), 1,17 (3H, t), 0,95 (1H, m), 0,78 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,08 (M+H) 532.

Приклад 57: (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-Етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

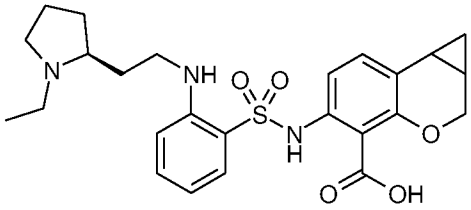


[00272] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)метилкарбамоїл]-N-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 131, 0,076 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,168 г) в діоксані (3 мл) і воді (1 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 40 хвилин. Після охолодження суміш розвели метанолом, підкислили мурашиною кислотою і упарили in vacuo. Залишок розтерли з 10 % метанолу в ДХМ, відфільтрували, а фільтрат упарили in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-40 %. Одержану тверду речовину розтерли з етилацетатом і відфільтрували для одержання (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,028 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6 при 80 °C) δ: 7,83 (1H, t), 7,12 (1H, dt), 7,08 (1H, d), 7,01 (1H, d), 6,84 (1H, m), 4,61 (1H, br, s), 4,19 (1H, d), 4,12 (2H, s), 3,73 (1H, d), 2,71-3,18 (7H, br, m), 2,94 (3H, s), 1,85-2,15 (3H, m), 1,72 (1H, m), 1,17 (3H, t), 0,95 (1H, m), 0,78 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,08 (M+H) 532.

Приклад 58: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-Етилпіролідин-2-іл)етиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

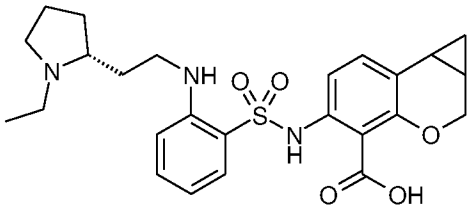


[00273] Суміш (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,1 г), 2-((S)-1-етилпіролідин-2-іл)етиламіну (Проміжна сполука 136, 0,5 г) і триетиламіну (0,5 мл) перемішували і нагрівали в закритій пробірці при 140 °C протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ (10 %). Залишок повторно очистили ВЕРХ (C18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-етилпіролідин-2-іл)етиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,022 г) у вигляді білої твердої речовини.

ЯМР(ДМСО-d_6) δ: 7,47 (1H, m), 7,25 (1H, t), 6,92 (1H, d), 6,89 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,53 (1H, dt),6,0-5,3 (1H, br s), 4,11 (1H, dd), 3,53 (1H, t), 3,33-2,80 (7H, m), 2,19 (2H, m), 1,92 (2H, m), 1,82 (2H, m), 1,64 (2H, m), 1,17 (3H, t), 0,84 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,34 (M+H) 486.

Приклад 59: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)етиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

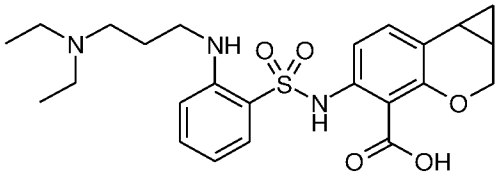


[00274] Одержали таким самим способом, як Приклад 58, виходячи з (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67) і 2-((R)-1-етилпіролідин-2-іл)етиламіну (Проміжна сполука 141).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,47 (1H, m), 7,25 (1H, t), 6,97 (1H, d), 6,90 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,53 (1H, dt), 6,0-5,4 (1H, br s), 4,12 (1H, dd), 3,53 (1H, t), 3,35-2,85 (7H, m), 2,20 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,81 (2H, m), 1,65 (2H, m), 1,18 (3H, t), 0,84 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,32 (M+H) 486.

Приклад 60: (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-N, N,-Діетиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

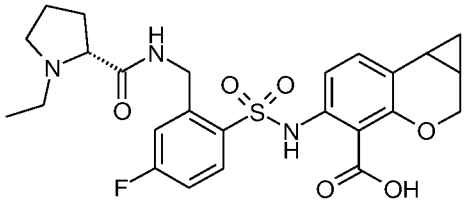


[00275] 3-Діетиламінопропіламін (0,975 г) додали до розчину (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,091 г) в NMP (3 мл) і нагрівали суміш при 140 °C в закритій пробірці протягом 36 годин. Після охолодження суміш розвели водою (2 мл) і очистили розчин препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю метанолу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 10-98 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-діетиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,039 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,45 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,04 (2H, m), 6,74 (1H, d), 6,51 (1H, t), 6,17 (1H, br s), 4,16 (1H, d), 3,57 (1H, d), 3,54-2,97 (8H, br m), 1,87 (1H, dt), 1,81-1,63 (3H, m), 1,15 (6H, t), 0,89 (1H, m), 0,72 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,31 (M+H) 474.

Приклад 61: (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)карбоніламіно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

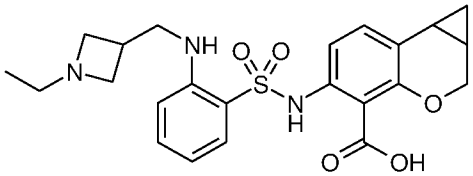


[00276] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламіно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 146, 0,120 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,095 г) суспендували в діоксані (5 мл) і воді (1 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 110 °C протягом 22,5 годин. Після охолодження летючі речовини видалили in vacuo, а залишок підкислили додаванням водного розчину лимонної кислоти (10 %) і екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили (Na2SO4) і відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю метанолу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 10-98 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламіно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,043 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,77 (1H, d), 7,83 (1H, dd), 7,22 (1H, td), 7,12 (1H, dd), 7,08 (1H, d), 6,16 (1H, dd), 4,73 (2H, d), 4,24 (1H, d), 3,67 (1H, d), 3,54 (1H, br s), 3,37-3,28 (1H, m), 2,93-2,80 (1H, m), 2,80-2,61 (2H, m), 2,30-2,20 (1H, m), 1,95-1,70 (5H, m), 1,08 (3H, t), 0,95 (1H, dt), 0,76 (1H, q).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,09 (M+H) 518.

Приклад 62: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(1-Етилазетидин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



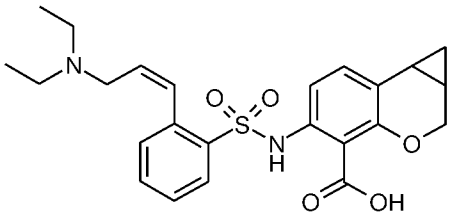
[00277] Суміш (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,07 г) і (1-етилазетидин-3-іл)метиламіну (Проміжна сполука 149, 0,7 г) в ДМСО (1,4 мл) рівномірно розділили на 7 пробірок для мікрохвильових реакцій, і кожну опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 4 годин. Після охолодження об'єднану суміш концентрували під вакуумом, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ (10 %). Продукт повторно очистили ВЕРХ (C18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(1-етилазетидин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-

тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,012 г) у вигляді сірувато-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,34 (1H, d), 7,22 (1H, t), 7,04 (1H, d), 6,97 (1H, d), 6,74 (1H, d), 6,49 (1H, t), 6,34 (1H, br s), 4,10 (1H, d), 3,75-3,55 (4H, m), 3,18 (1H, br m), 3,03 (1H, br m), 2,88 (2H, m), 2,32 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,67 (1H, m), 1,19 (1H, m), 0,98 (3H, t), 0,86 (1H, m), 0,69 (1H, m)

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,21 (M+H) 457.

Приклади 63 і 64: (1aR, 7bS)-5-[2-((Z)-3-Діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота і (1aS, 7bR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота



[00278] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 153, 0,495 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,442 г) суспендували в діоксані (20 мл) і воді (5 мл), перемішували нагрівали суміш при 80 °C протягом 12,5 годин. Після охолодження летючі речовини видалили in vacuo, а залишок підкислили додаванням водного розчину лимонної кислоти (10 %) і екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили препаративною ВЕРХ (С18), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 35-70 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,147 г) у вигляді білої твердої речовини.

Цей матеріал піддали хіральному розділенню з використанням колонки ChiralPak IC, 4,6 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Розчинник для елюювання: абсолютний етанол.

Приклад 63: Перший елюйований енантіомер: час утримування на вказаній вище колонці: 25,71 хвилин, e.i. >99 %.

[00279] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,65 (1H, dd), 7,60 (1H, td), 7,44-7,37 (2H, m), 7,28 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,15-6,05 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,77-3,67 (2H, m), 3,56 (1H, d), 3,13-3,03 (4H, m), 1,90 (1H, dt), 1,71 (1H, q), 1,12 (6H, t), 0,92 (1H, dt), 0,72 (1H, q).

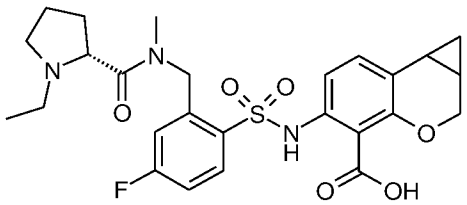
ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,20 (M+H) 457.

Приклад 64: Другий елюйований енантіомер: час утримування на вказаній вище колонці 35,51 хвилин, e.i. >99 %.

[00280] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,65 (1H, dd), 7,60 (1H, td), 7,43-7,38 (2H, m), 7,28 (1H, d), 7,08 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,16-6,07 (1H, m), 4,16 (1H, d), 3,77-3,67 (2H, m), 3,56 (1H, d), 3,09 (4H, q), 1,91 (1H, dt), 1,71 (1H, q), 1,12 (6H, t), 0,93 (1H, dt), 0,72 (1H, q).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,20 (M+H) 457.

Приклад 65: (1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламіно-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



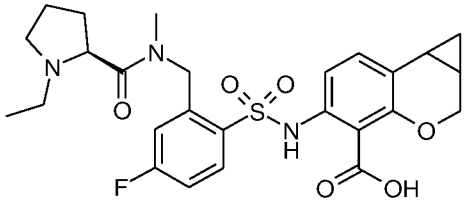
[00281] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламінометил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 155, 0,177 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,136 г) в діоксані (5 мл) і воді (2 мл) перемішували і нагрівали при 100 °C протягом 19,5 годин. Після охолодження суміш випарили до сухого залишку, а залишок підкислили додаванням водного розчину лимонної кислоти (10 %). Одержану тверду речовину зібрали фільтрацією, промили водою і висушили під вакуумом при 40 °C. Тверду речовину очистили препаративною ВЕРХ (С18), елюючи сумішшю метанолу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 10-98 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-

метиламінометил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,053 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,93-7,78 (1H, m), 7,17 (1H, m), 6,99 (0,5H, m), 6,95 (0,5H, d), 6,90-6,76 (1,5H, m), 6,69 (0,5H, dd), 5,02 (1,5H, m), 4,86 (0,5H, dd), 4,61-4,44 (1H, br s), 4,15 (1H, dd), 3,55 (3H, m), 3,11 (2H, m), 2,90 (3H, 2s), 2,06-1,54 (6H, m), 1,18-1,05 (4H, m), 0,84 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,14 (M+H) 532.

Приклад 66: (1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-Етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламіно-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

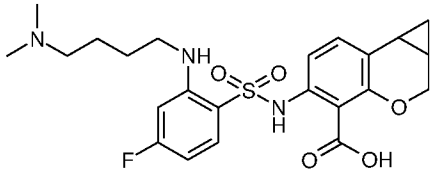


[00282] Одержали таким самим способом, як Приклад 65, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламінометил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 160), у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) 7,94-7,76 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,02-6,92 (1H, m), 6,92-6,76 (1,5H, m), 6,68 (0,5H, m), 5,02 (1,5H, m), 4,86 (0,5H, dd), 4,65-4,49 (1H, br s), 4,15 (1H, dd), 3,55 (3H, m), 3,14 (2H, m), 2,91 (3H, 2s), 2,07-1,59 (6H, m), 1,13 (4H, m), 0,85 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,15 (M+H) 532.

Приклад 67: (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-Диметиламінобутиламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

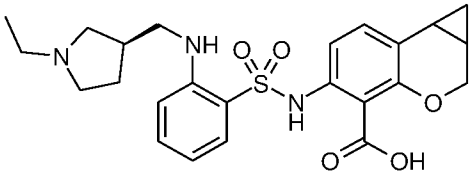


[00283] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 161, 0,485 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,505 г) в діоксані (9 мл) і воді (3 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 45 хвилин. Після охолодження суміш розвели метанолом, підкислили мурашиною кислотою і упарили in vacuo. Залишок розтерли з 20 % метанолу в ДХМ, відфільтрували, а фільтрат упарили in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-20 %. Одержану тверду речовину розтерли з етилацетатом і відфільтрували для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,215 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 12,52 (2H, br, s), 7,65 (1H, dd), 7,08 (2H, q), 6,56 (1H, dd), 6,39 (1H, dt), 5,98 (1H, m), 4,20 (1H, d), 3,59 (1H, d), 3,22 (2H, q), 2,98 (2H, m), 2,75 (6H, s), 1,91 (1H, m), 1,81 (2H, m), 1,72 (1H, m), 1,58 (2H, m), 0,92 (1H, m), 0,76 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,43 (M+H) 478.

Приклад 68: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



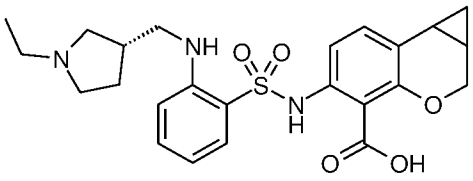
[00284] Розчин (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,105 г), ((R)-1-етилпіролідин-3-іл)метиламіну (Проміжна сполука 163, 0,5 г) і триетиламіну (0,5 г) в ДМСО (1 мл) перемішували і нагрівали при 140 °C протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи

сумішшю метанолу і ДХМ (5 %). Продукт очистили ВЕРХ (С18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,03 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,38 (1H, dd), 7,24 (1H, t), 7,06 (2H, s), 6,81 (1H, d), 6,49 (1H, t), 6,14 (1H, br s), 4,13 (1H, dd), 3,54 (2H, m), 3,25 (2H, m) 3,07 (4H, m), 2,82 (1H, m), 2,63 (1H, m), 1,96 (1H, m), 1,86 (1H, m), 1,71-1,46 (2H, m), 1,19 (3H, m), 0,87 (1H, m), 0,70 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,31 (M+H) 472.

Приклад 69: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

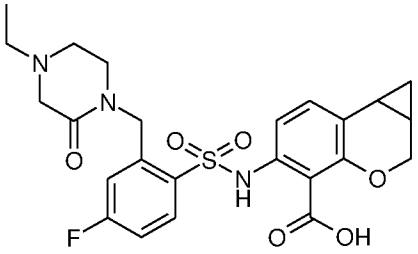


[00285] Розчин (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,08 г) і ((S)-1-етилпіролідин-3-іл)метиламіну (Проміжна сполука 169, 0,8 г) в ДМСО (0,2 мл) перемішували і нагрівали при 120 °С протягом 24 годин. Після охолодження суміш розвели метанолом і концентрували під вакуумом. Залишок очистили ВЕРХ (С18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,03 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,37 (1H, dd), 7,24 (1H, t), 7,05 (2H, s), 6,80 (1H, d), 6,48 (1H, t), 6,13 (1H, br s), 4,13 (1H, dd), 3,54 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,05 (4H, m), 2,82 (1H, m), 2,62 (1H, m), 1,95 (1H, m), 1,85 (1H, m), 1,71-1,46 (2H, m), 1,18 (3H, m), 0,86 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 3,25 (M+H) 472.

Приклад 70: (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-Етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

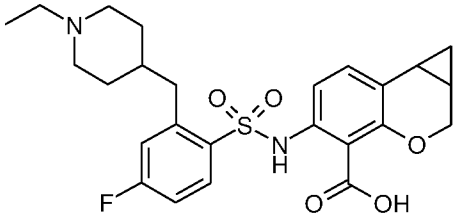


[00286] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 173, 0,28 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,126 г) в діоксані (9 мл) і воді (3 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °С протягом 30 хвилин. Після охолодження суміш розвели метанолом, підкислили мурашиною кислотою і упарили in vacuo. Залишок розтерли з 20 % метанолу в ДХМ, відфільтрували, а фільтрат упарили in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-20 %. Одержану тверду речовину розтерли з ефіром і відфільтрували для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-етил-2-оксо-піперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,176 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,28 (1H, br, s), 8,02 (1H, dd), 7,31 (1H, d), 7,23 (1H, d), 6,98 (2H, m), 4,98 (2H, q), 4,57 (1H, d), 4,04 (1H, d), 3,36 (2H, t), 3,30 (2H, s), 2,72 (2H, t), 2,51 (2H, q), 1,96 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,11 (4H, m), 1,03 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб С), час утримування 2,96 (M+H) 504.

Приклад 71: (1aRS, 7bSR)- 5-[2-(1-Етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

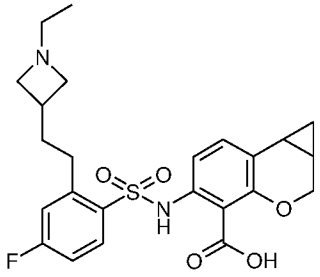


[00287] Метил (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (Проміжна сполука 177, 0,279 г) і гідроксид літію моногідрат (0,233 г) суспендували в діоксані (7 мл) і воді (3 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 80 °C протягом 25 годин. Додали додаткову кількість гідроксиду літію моногідрату (0,116 г) і продовжували нагрівання суміші протягом 18 годин. Після охолодження летючі речовини видалили in vacuo, залишок підкислили додаванням водного розчину лимонної кислоти (10 %) і наситили хлоридом натрію. Суміш екстрагували ДХМ, а органічний шар висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю метанолу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 10-98 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,117 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,99 (1H, dd), 7,22-7,14 (2H, m), 6,99 (1H, d), 6,76 (1H, d), 4,20 (1H, d), 3,60 (1H, d), 3,34 (2H, d), 3,02-2,88 (4H, m), 2,71 (2H, br s), 1,99 (1H, br s), 1,84 (1H, dt), 1,74-1,62 (3H, m), 1,56-1,40 (2H, m), 1,18 (3H, t), 0,89 (1H, dt), 0,73 (1H, q).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,22 (M+H) 489.

Приклад 72: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(1-Етилазетидин-3-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

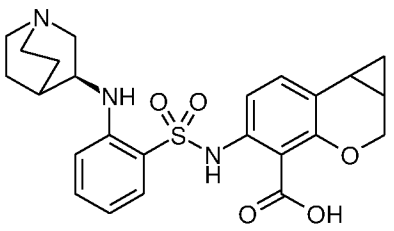


[00288] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(1-етилазетидин-3-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 183, 0,306 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,421 г) в діоксані (7,5 мл) і воді (2,5 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 45 хвилин. Після охолодження суміш розвели метанолом, підкислили мурашиною кислотою і упарили in vacuo. Залишок розтерли з 20 % метанолу в ДХМ, відфільтрували, а фільтрат упарили in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-30 %. Одержану тверду речовину розтерли з ефіром і відфільтрували для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(1-етилазетидин-3-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,241 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,92 (1H, br, s), 7,35 (1H, dd), 7,22 (1H, dt), 7,17 (1H, d), 6,78 (1H, br, s), 4,27 (1H, d), 4,05 (2H, m), 3,78 (2H, br, s), 3,70 (1H, d), 3,17 (2H, q), 2,86 (2H, br, s), 2,70 (1H, br, s), 1,95 (1H, m), 1,84 (2H, m), 1,75 (1H, m), 1,11 (3H, t), 0,98 (1H, m), 0,76 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,36 (M+H) 475.

Приклад 73: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-іл)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

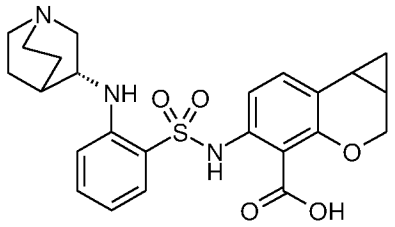


[00289] Розчин (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,6 г) і (S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іламіну (6,0 г) в ДМСО (6 мл) перемішували і нагрівали в закритій посудині при 140 °C протягом 22 годин. Після охолодження суміш розвели метанолом і концентрували під вакуумом. Залишок очистили ВЕРХ (C18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,107 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,58 (1H, ddd), 7,25 (1H, t), 6,94 (1H, dd), 6,76 (2H, t), 6,62 (2H, m), 6,06 (1H, d), 4,14 (1H, t), 3,86 (1H, br s), 3,57 (3H, m), 3,16-2,87 (4H, m), 2,12 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,82 (3H, m), 1,65 (2H, m), 0,83 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,16 (M+H) 470).

Приклад 74: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

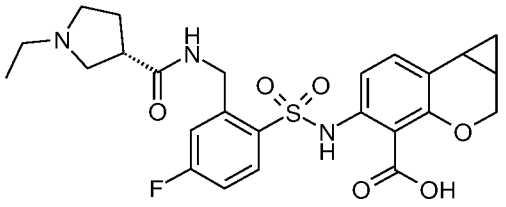


[00290] Одержали таким самим способом, як Приклад 73, виходячи з (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67) і (R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-іламіну.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,58 (1H, ddd), 7,25 (1H, t), 6,94 (1H, dd), 6,76 (2H, t), 6,62 (2H, m), 6,07 (1H, d), 4,13 (1H, t), 3,86 (1H, br s), 3,57 (3H, m), 3,16-2,87 (4H, m), 2,12 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,83 (3H, m), 1,64 (2H, m), 0,83 (1H, m), 0,67 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,15 (M+H) 470

Приклад 75: (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((S)-1-Етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

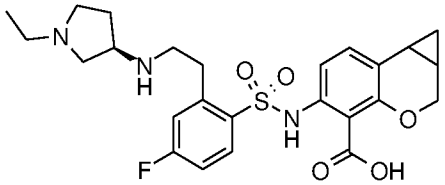


[00291] Метил (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((S)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (Проміжна сполука 188, 0,190 г) і гідроксид літію моногідрат (0,150 г) суспендували в діоксані (5 мл) і воді (5 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 100 °C протягом 18,5 годин. Після охолодження летючі речовини видалили in vacuo, а залишок підкислили додаванням водного розчину лимонної кислоти (10 %) і екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 25-60 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((S)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,092 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,78 (1H, q), 7,89-7,82 (1H, m), 7,19 (1H, td), 7,12 (1H, dt), 7,02 (1H, dd), 6,75 (1H, dd), 4,74 (2H, d), 4,19 (1H, d), 3,62 (1H, dt), 3,50-3,15 (5H, m), 3,10 (2H, q), 2,35-2,23 (1H, m), 2,10-1,99 (1H, m), 1,86 (1H, dt), 1,75-1,67 (1H, m), 1,20 (3H, t), 0,90 (1H, dt), 0,73 (1H, q)

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,01 (M+H) 518

Приклад 76: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Етилпіролідин-3-іламіно)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

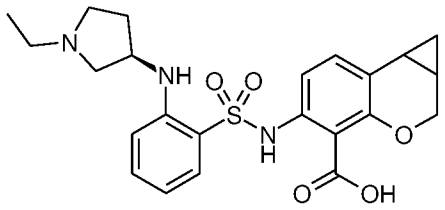


[00292] Розчин (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-вінілбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 74, 0,150 г) і (R)-1-етилпіролідин-3-іламіну (Проміжна сполука 193, 0,25 г) в етиленгліколі (1 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 200 °C протягом 30 хвилин. Після охолодження суміш розвели водою і загрузили на картридж SCX-2 SPE, потім промили водою, метанолом і 2 M розчином аміаку в метанолі. Лужні фракції об'єднали і випарили до сухого залишку. Залишок очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю метанолу і води, що містить 0,1 % аміаку, з градієнтом 10-98 %. Потім додатково очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 10-60 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-іламіно)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,005 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,86 (1H, dd), 7,43 (1H, dd), 7,31 (1H, dt), 7,27 (1H, d), 6,59 (1H, d), 4,31 (1H, d), 4,18-3,97 (1,5H, br), 3,82-3,64 (1,5H, br), 3,79 (1H, d), 3,33-3,20 (8H, br), 2,31 (1H, br s), 2,04 (1H, m), 1,84 (1H, q), 1,26 (4H, t), 1,07 (1H, m), 0,86 (1H, q).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 2,60 (M+H) 503.9

Приклад 77: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-Етилпіролідин-3-іл)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

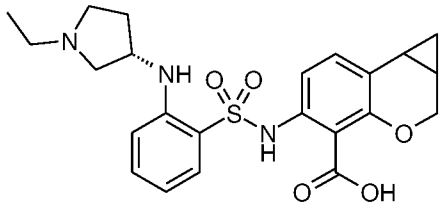


[00293] Розчин (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,13 г) і (R)-1-етилпіролідин-3-іламіну (Проміжна сполука 193, 1,22 г) в ДМСО (0,7 мл) перемішували і нагрівали в закритій посудині при 120 °C протягом 22 годин. Після охолодження суміш розвели метанолом і концентрували під вакуумом. Залишок очистили ВЕРХ (C18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-іл)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,107 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,32 (2H, m), 7,04 (1H, d), 6,98 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,60 (1H, t), 5,55 (1H, br s), 4,18 (1H, br s), 4,11 (1H, t), 3,78 (1H, br s), 3,66-3,48 (2H, m), 3,18-2,94 (4H, m), 2,54 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,22 (3H, t), 0,86 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,40 (M+H) 458.

Приклад 78: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

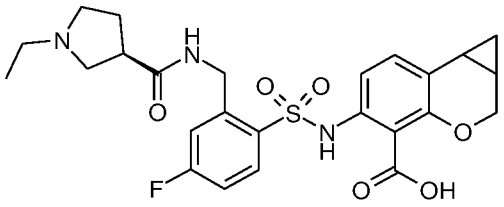


[00294] Одержали таким самим способом, як Приклад 77, виходячи з (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67) і (S)-1-етилпіролідин-3-іламіну (Проміжна сполука 194).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,32 (2H, m), 7,05 (1H, d), 6,98 (1H, m), 6,72 (1H, d), 6,60 (1H, t), 5,54 (1H, br s), 4,20 (1H, br s), 4,11 (1H, t), 3,80 (1H, br s), 3,69-3,48 (2H, m), 3,19-2,96 (4H, m), 2,56 (1H, m), 1,86 (2H, m), 1,66 (1H, m), 1,22 (3H, t), 0,87 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,40 (M+H) 458.

Приклад 79: (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-Етилпіролідин-3-ілкарбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

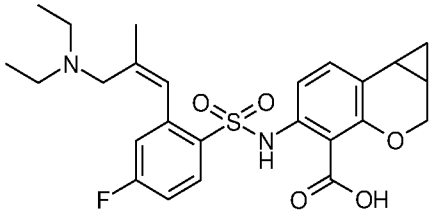


[00295] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-3-ілкарбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 195, 0,215 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,170 г) суспендували в діоксані (5 мл) і воді (5 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 80 °C протягом 21 години. Температуру підвищили до 100 °C і перемішували, і нагрівали суміш при цій температурі протягом 2,5 годин. Додали додаткову кількість гідроксиду літію моногідрату (0,05 г) і перемішували, і нагрівали суміш при 100 °C протягом 2 годин. Після охолодження летючі речовини видалили in vacuo, а залишок підкислили додаванням водного розчину лимонної кислоти (10 %) і екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 25-60 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-3-ілкарбоніл)-аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,103 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,78 (1H, q), 7,89-7,83 (1H, m), 7,18 (1H, td), 7,11 (1H, dt), 7,01 (1H, dd), 6,76 (1H, dd), 4,74 (2H, d), 4,19 (1H, d), 3,61 (1H, dt), 3,46-3,12 (5H, m), 3,07 (2H, q), 2,34-2,22 (1H, m), 2,10-1,98 (1H, m), 1,86 (1H, dt), 1,70 (1H, q), 1,19 (3H, t), 0,90 (1H, dt), 0,73 (1H, q).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,04 (M+H) 518.

Приклад 80: (1aRS, 7bSR)5-[2-((Z)-3-Діетиламіно-2-метилпроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

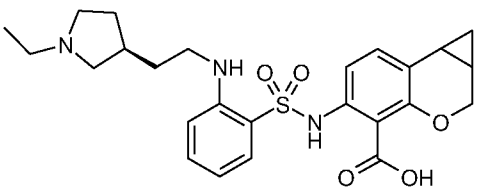


[00296] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[2-((Z)-3-діетиламіно-2-метилпроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]-N-метоксикарбоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 200, 0,264 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,505 г) в діоксані (9 мл) і воді (3 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 40 хвилин. Після охолодження суміш розвели метанолом, підкислили мурашиною кислотою і упарили in vacuo, потім перегнали азеотропною перегонкою з сумішшю етанолу і толуолу. Залишок розтерли з 15 % метанолу в ДХМ, відфільтрували, а фільтрат упарили in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-40 %. Одержану тверду речовину розтерли з ефіром і відфільтрували для одержання (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламіно-2-метилпроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,202 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,95 (1H, dd), 7,28 (1H, dt), 7,14 (1H, dd), 7,06 (1H, d), 6,92 (1H, s), 6,64 (1H, d), 4,25 (1H, d), 3,64 (1H, d), 3,36 (2H, br, s), 2,63 (4H, q), 1,96 (3H, s), 1,90 (1H, m), 1,74 (1H, m), 0,93 (1H, m), 0,86 (6H, t), 0,75 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,27 (M+H) 489

Приклад 81: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Етилпіролідин-3-іл)етиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



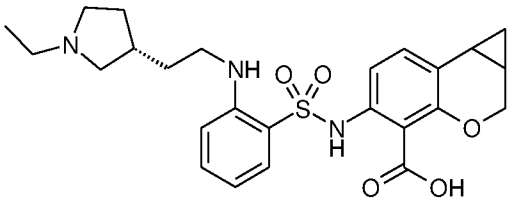
[00297] Суміш (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67, 0,2 г) і 2-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)етиламіну (Проміжна сполука 203, 2,0 г) в ДМСО (2 мл) розділили між двома

закритими пробірками, і кожну перемішували і нагрівали при 130 °C протягом 24 годин. Після охолодження об'єднану суміш розвели метанолом, а потім концентрували під вакуумом. Залишок очистили ВЕРХ (C18) для одержання (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)етиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,125 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,62 (1H, dt), 7,29 (1H, dt), 7,02 (2H, 2s), 6,70 (1H, d), 6,58 (1H, t), 5,84 (1H, br m), 4,14 (1H, d), 3,54 (1H, d), 3,36 (1H m), 3,18 (3H, m), 3,06 (4H, m), 2,59 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,80-1,49 (4H, m), 1,19 (3H, q), 0,85 (1H, m), 0,69 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,35 (M+H) 486.

Приклад 82: (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)етиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

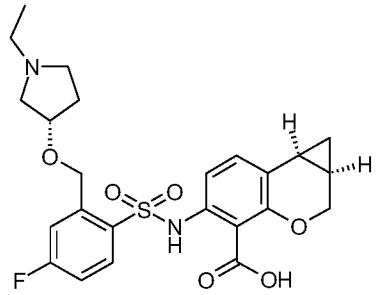


[00298] Одержали таким самим способом, як Приклад 58, виходячи з (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 67) і 2-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)етиламіну (Проміжна сполука 208).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,62 (1H, dt), 7,29 (1H, dt), 7,02 (2H, 2s), 6,70 (1H, d), 6,57 (1H, t), 5,84 (1H, br m), 4,14 (1H, d), 3,54 (1H, d), 3,36 (1H m), 3,17 (3H, m), 3,06 (4H, m), 2,57 (1H, m), 2,01 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,80-1,49 (4H, m), 1,19 (3H, q), 0,85 (1H, m), 0,68 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,34 (M+H) 486.

Приклад 83: (1aR, 7bS)-5-[2-((S)-1-Етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

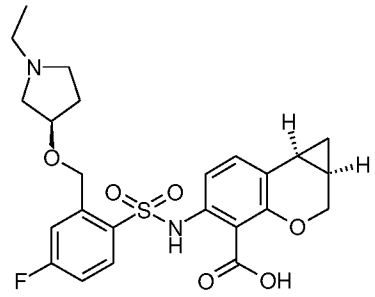


[00299] Суміш метилу (1aR, 7bS)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 213, 0,217 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,168 г) в діоксані (3 мл) і воді (1 мл) опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 40 хвилин. Після охолодження суміш розвели метанолом, підкислили мурашиною кислотою і упарили in vacuo, і перегнали азеотропною перегонкою з сумішшю толуолу і етанолу. Залишок розтерли з 15 % метанолу в ДХМ, відфільтрували, а фільтрат упарили in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-20 %. Одержану тверду речовину розтерли з ефіром і етилацетатом, і відфільтрували для одержання (1aR, 7bS)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,136 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (1H, dd), 7,23 (1H, d), 7,19 (1H, dd), 7,01 (1H, d), 6,83 (1H, dt), 4,87 (1H, br, d), 4,73 (1H, br, d), 4,36 (2H, br, m), 4,19 (1H, d), 3,88 (1H, m), 3,84 (1H, d), 3,38 (1H, m), 2,94 (1H, m), 2,86 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,26-2,45 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,60 (1H, m), 1,39 (3H, t), 0,90 (2H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,25 (M+H) 491

Приклад 84: (1aR, 7bS)-5-[2-((R)-1-Етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

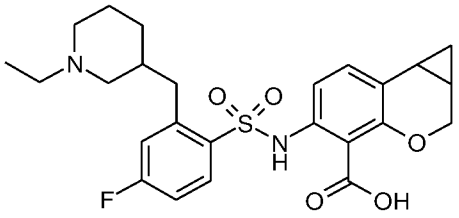


[00300] Одержали таким самим способом, як Приклад 83, виходячи з метилу (1aR, 7bS)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 217).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,83 (1H, dd), 7,44 (1H, dd), 7,20 (1H, dt), 7,07 (1H, d), 7,03 (1H, d), 4,99 (1H, d), 4,49 (2H, d), 4,19 (2H, d), 3,57 (2H, d), 2,93-3,30 (4H, m), 2,34 (1H, m), 2,13 (1H, m), 1,88 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,29 (3H, t), 0,92 (1H, m), 0,75 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,25 (M+H) 491.

Приклад 85: (1aR, 7bS) -5-[2-(1-Етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота

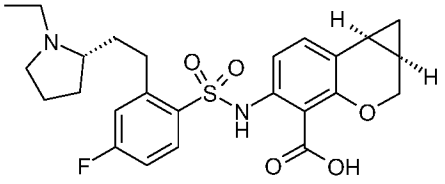


[00301] Суміш метилу (1aR, 7bS)) -5-[2-(1-етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 221, 0,071 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,059 г) суспендували в діоксані (5 мл) і воді (2 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 100 °C протягом 25 годин. Додали додаткову кількість гідроксиду літію моногідрату (0,116 г) і нагрівали суміш при 100 °C ще18 годин. Після охолодження летючі речовини видалили in vacuo, а залишок підкислили додаванням водного розчину лимонної кислоти (10 %) і наситили хлоридом натрію. Суміш екстрагували ДХМ, а органічний шар висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 25-60 %, для одержання (1aR, 7bS)-5-[2-(1-етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,032 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,01-7,91 (1H, m), 7,26-7,18 (2H, m), 7,10-7,00 (2H, m), 4,22-4,17 (1H, m), 3,61 (1H, d), 3,45-2,92 (5H, m), 3,02-2,88 (4H, m), 1,94-1,85 (1H, m), 1,80-1,65 (3H, m), 1,65-1,50 (1H, m), 1,30-1,14 (4H, m), 0,97-0,87 (1H, m), 0,77-0,68 (1H, m).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,21 (M+H) 489.

Приклад 86: (1aR, 7bS)-5-{2-[2-((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



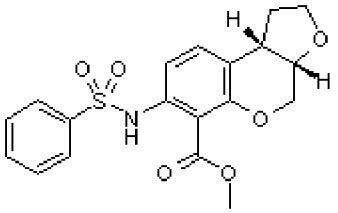
[00302] Гідроксид літію (0,22 г) додали до розчину метилу (1aR, 7bS)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-2-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 229, 0,26 г) в суміші діоксану (12 мл) і води (4 мл) і опромінювали суміш в мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 20 хвилин. Після охолодження суміш випарили до сухого залишку, а залишок підкислили додаванням 10 % водної лимонної кислоти (3 мл), а потім екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили (MgSO4) і відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили препаративною ВЕРХ (C18), елюючи сумішшю ацетонітрилу і води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, з градієнтом 25-35 %, для одержання (1aR, 7bS)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-2-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти

(0,11 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,88 (1H, dd), 7,33 (1H, dd), 7,15 (1H, dt), 7,08 (1H, d), 6,98 (1H, d), 4,18 (1H, d), 3,68 (1H, br m), 3,58 (1H, d), 3,56 (1H, m), 3,22-2,96 (5H, m), 2,23 (1H, m), 2,03 (4H, m), 1,87 (2H, m), 1,72 (1H, q), 1,31 (3H, t), 0,91 (1H, m), 0,72 (1H, q).

ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,24 (M+H) 489.

Проміжна сполука 1: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-(бензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат

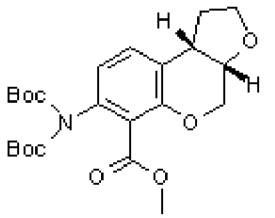


Суміш цис-енантіомерів

[00303] Мурашину кислоту (5 мл) додали до метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 2, 0,15 г) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержану суміш випарили до сухого залишку, а залишок повторно розчинили в толуолі і випарили до сухого залишку три рази. Залишок розчинили в ДХМ (2 мл) і додали піридин (1 мл), потім бензолсульфонілхлорид (0,07 г). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин, потім розвели ДХМ і промили гідроксидом натрію (1 М) і насиченим сольовим розчином. Промивний розчин гідроксиду натрію наситили сіллю, а потім екстрагували етилацетатом, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-(бензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (0,082 г) у вигляді смолянистої речовини.

[00304] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,73 (2H, dd), 7,53 (1H, t), 7,42 (2H, t), 7,25 (1H, d), 7,21 (1H, d), 4,29 (1H, m), 4,03 (1H, dd), 3,93 (1H, dd), 3,82 (2H, t), 3,70 (3H, s), 3,45 (1H, m), 2,48 (1H, m), 1,87 (1H, m).

Проміжна сполука 2: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат

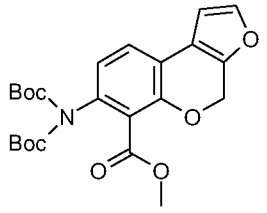


Суміш цис-енантіомерів

[00305] Розчин метилу 7-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 3, 0,15 г) в суміші діоксану (15 мл) і оцтової кислоти (1,5 мл) обробили в атмосфері азоту паладієм на вуглеці (10 %, 0,02 г). Суміш перемішали, а азот замінили воднем, потім суміш перемішували в атмосфері водню протягом 3 годин. Суміш відфільтрували через Целіт, осад на фільтрі ретельно промили діоксаном, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (0,15 г) у вигляді смолянистої речовини.

[00306] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, dd), 6,80 (1H, d), 4,36 (1H, m), 4,07 (2H, d), 3,86 (2H, t), 3,84 (3H, s), 3,53 (1H, m), 2,50 (1H, m), 1,94 (1H, m), 1,40 (18H, s).

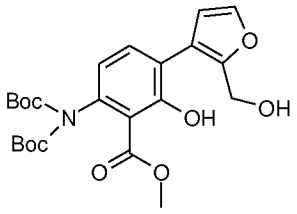
Проміжна сполука 3: метилу 7-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат



[00307] Тетрабромід вуглецю (2,66 г) додали до розчину метилу 6-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-гідрокси-3-(2-гідроксиметилфуран-3-іл)-бензоату (Проміжна сполука 4, 2,65 г) і трифенілфосфіну (2,1 г) в ДХМ (40 мл), і отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випарили до сухого залишку, а до залишку додали ДМФ (60 мл) і карбонат цезію (5,59 г). Одержану суміш перемішували протягом 1 години, потім розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар відділили, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 5-25 %, для одержання метилу 7-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (0,735 г) у вигляді смолянистої речовини, яка при стоянні кристалізувалась.

[00308] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,45 (1H, m), 7,26 (1H, s), 6,79 (1H, d), 6,65 (1H, d), 5,44 (2H, s), 3,87 (3H, s), 1,42 (18H, s).

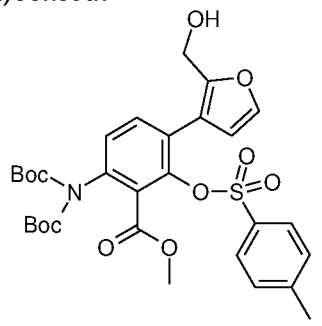
Проміжна сполука 4: метилу 6-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-гідрокси-3-(2-гідроксиметилфуран-3-іл)бензоат



[00309] 1 М водний розчин гідроксиду натрію (50 мл) додали до розчину метилу 6-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-гідроксиметилфуран-3-іл)-2-(4-метилбензолсульфонілокси)бензоату (Проміжна сполука 5, 3,82 г) в метанолі (100 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 45 °C протягом 1,5 години. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок розчинили в етилацетаті і підкислили оцтовою кислотою. Органічний шар відділили, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 10-50 %, для одержання метилу 6-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-гідрокси-3-(2-гідроксиметилфуран)-3-ил)бензоату (2,65 г) у вигляді білої пінистої речовини.

[00310] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,91 (1H, s), 7,50 (2H, m), 6,80 (1H, d), 6,57 (1H, d), 4,58 (2H, s), 3,97 (3H, s), 1,43 (18H, s).

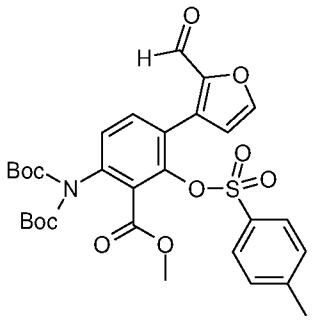
Проміжна сполука 5: метилу 6-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-гідроксиметил-фуран-3-іл)-2-(4-метилбензолсульфонілокси)бензоат



[00311] Боргідрид натрію (0,304 г) додали до розчину метилу 6-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-формілфуран-3-іл)-2-(4-метилбензолсульфонілокси)-бензоату (Проміжна сполука 6, 3,9 г) в етанолі (50 мл) і перемішували суміш протягом 15 хвилин. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар відділили, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу 6-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-гідроксиметилфуран-3-іл)-2-(4-метилбензолсульфонілокси)бензоату (3,82 г) у вигляді білої твердої речовини.

[00312] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,40 (1H, d), 7,38 (2H, d), 7,30 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,11 (2H, d), 6,28 (1H, d), 4,33 (2H, s), 3,82 (3H, s), 2,40 (3H, s), 1,42 (18H, s).

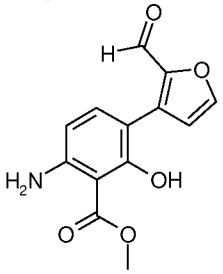
Проміжна сполука 6: метилу 6-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-формілфуран-3-іл)-2-(4-метилбензолсульфонілокси)бензоат



[00313] Триетиламін (0,848 г) додали до перемішаного розчину метилу 6-аміно-3-(2-формілфуран-3-іл)-2-гідроксибензоату (Проміжна сполука 7, 1,72 г), 4-метилбензолсульфонілхлориду (1,25 г) і DMAP (0,804 г) в ДХМ (30 мл), і одержану суміш перемішували протягом 1 години. Суміш розвели водою, а органічний шар відділили, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок розчинили в ацетонітрилі (30 мл) і додали DMAP (0,804 г) і ди-трет-бутилдикарбонат (3,16 г). Суміш перемішували протягом 2 годин, потім розвели етилацетатом і водою. Органічний шар відділили, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 10-50 %, для одержання метилу 6-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(2-формілфуран-3-іл)-2-(4-метилбензолсульфонілокси)-бензоату (3,91 г) у вигляді білої пінистої речовини.

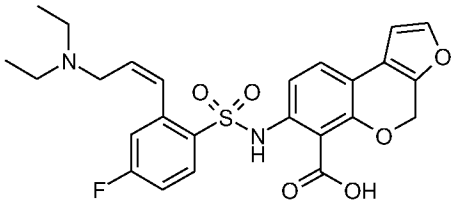
[00314] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,13 (1H, d), 7,54 (1H, dd), 7,38 (1H, d), 7,31 (2H, d), 7,23 (1H, d), 7,05 (2H, d), 6,75 (1H, d), 3,94 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,45 (18H, s).

Проміжна сполука 7: метилу 6-аміно-3-(2-формілфуран-3-іл)-2-гідроксибензоат



[00315] Суміш метилу 6-аміно-3-бром-2-гідроксибензоату (одержаного згідно з публікацією Wang et al, Bioorg Med Chem Let, t 2007, 17, 2817; 1,84 г), 2-формілфуран-3-боронової кислоти пінаколового ефіру (1,99 г), трит-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,218 г), карбонату цезію (7,33 г) і тріс-(дибензиліденацетон)дипаладію (0,343 г) в діоксані (75 мл) і воді (9,4 мл) нагрівали при 65 °C, в атмосфері азоту, протягом 1 години. Після охолодження суміш розвели етилацетатом і водою, а органічний шар відділили, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 10-50 %, для одержання метилу 6-аміно-3-(2-формілфуран-3-іл)-2-гідроксибензоату (1,72 г) у вигляді жовтої твердої речовини. Цей матеріал використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 8: 7-[2-((Z)-3-Діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота



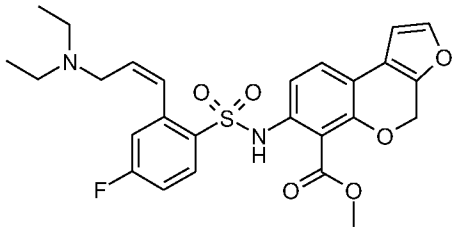
[00316] Метил 7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-4H-фуо[2,3-c]хромен-6-карбоксилат (Проміжна сполука 9, 0,129 г) додали до розчину гідроксиду літію моногідрату (0,42 г) в воді (2 мл) і діоксані (8 мл), і опромінювали суміш в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 1 години. Після охолодження суміш підкислили мурашиною кислотою і випарили до сухого залишку. Залишок розтерли з 10 % метанолу в ДХМ, відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-10 %. Виділений продукт розтерли з

етилацетатом, а тверду речовину зібрали фільтрацією і висушили in vacuo для одержання 7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти (0,056 г) у вигляді білої твердої речовини.

[00317] ^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,71 (1H, d), 7,68 (1H, d), 7,38 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,26-7,19 (2H, m), 7,02 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,20-6,11 (1H, m), 5,28 (2H, s), 3,79 (2H, d), 3,12 (4H, q), 1,14 (6H, t).

[00318] ЖХМС (Спосіб C), час утримування 3,48 (M+H) 501.

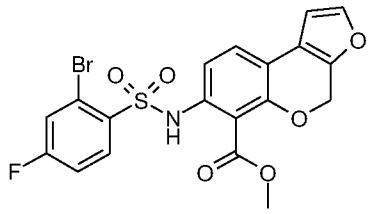
Проміжна сполука 9: метилу 7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат



[00319] Суміш метилу 7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 10, 2,04 г), N, N-діетил-N-((Z)-1-трибутилстананілпроп-1-ен-3-іл)аміну (Проміжна сполука 11, 3,4 г), три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,246 г), трис-(дибензиліденацетон)дипаладію (0,0,388 г) в діоксані (35 мл) дегазували і продували аргоном, потім нагрівали при 100 °C протягом 3,5 годин. Після охолодження суміш розвели етилацетатом і відфільтрували Фільтрат промили водою, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю аміаку в метанолі (2 M) і ДХМ з градієнтом 0-10 %. Продукт розтерли з ефіром, а тверду речовину зібрали фільтрацією для одержання метилу 7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-ен-1-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (1,47 г) у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини.

[00320] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,06 (1H, dd), 7,40 (1H, m), 7,17 (1H, d), 7,14-6,98 (2H, m), 7,0-6,9 (2H, m), 6,56 (1H, d), 6,06 (1H, m), 5,37 (2H, s), 3,87 (3H, s), 3,17 (2H, m), 2,55 (4H, m), 0,97 (6H, t).

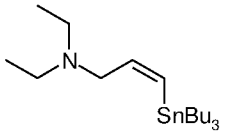
Проміжна сполука 10: метилу 7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат



[00321] Метил 7-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 3, 2,66 г) розчинили в мурашиній кислоті (50 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Суміш випарили до сухого залишку, а неочищений залишок розділили між етилацетатом і водним розчином карбонату калію (10 %). Органічний шар відділили, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок розчинили в ДХМ (20 мл) і піридині (10 мл) і додали 2-бром-4-фторбензолсульфонілхлорид (1,95 г). Одержану суміш перемішували протягом 3,5 годин, потім випарили до сухого залишку. Залишок розчинили в ДХМ, промили водою і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-60 %, для одержання метилу 7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (0,47 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

[00322] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,25 (1H, br s), 8,14 (1H, dd), 7,40 (2H, m), 7,16 (2H, m), 7,12 (1H, m), 6,55 (1H, d), 5,36 (2H, s), 3,92 (3H, s).

Проміжна сполука 11: N, N-Діетил-N-((Z)-1-трибутилстананілпроп-1-ен-3-іл)-амін

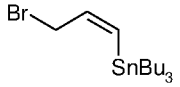


[00323] Діетиламін (19 мл) додали до розчину ((Z)-3-бромпроп-1-еніл)-трибутил-станану (Проміжна сполука 121, 7,52 г) в ТГФ (60 мл) і перемішували суміш протягом 3 годин. Реакційну

суміш випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелевій колонці, яку попередньо промили 20 % триетиламіну в ацетонітрилі. Колонку елюювали сумішшю етилацетату і пентану з градієнтом 0-10 % для одержання N, N-діетил-N-((Z)-1-трибутилстананілпроп-1-ен-3-іл)аміну (4,75 г) у вигляді помаранчової маслянистої речовини.

[00324] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,59 (1H, dt), 5,97 (1H, dt), 3,08 (2H, dd), 2,53 (4H, q), 1,49 (6H, m), 1,37-1,24 (6H, m), 1,04 (6H, t), 0,92-0,89 (15H, m).

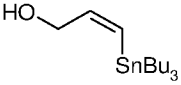
Проміжна сполука 12: ((Z)-3-Бромпроп-1-еніл)-трибутилстанан



[00325] Розчин трифенілфосфіну (5,32 г) в ДХМ (60 мл) додали до розчину (Z)-3-трибутилстананілпроп-2-ен-1-олу (Проміжна сполука 13, 6,4 г) і тетраброміду вуглецю (9,18 г) в ДХМ (60 мл) і перемішували суміш протягом 2,5 годин. Суміш упарили до невеликого об'єму і додали пентан. Тверді речовини видалили фільтрацією, а фільтрат випарили до сухого залишку. Додали пентан і знову видалили тверді речовини фільтрацією, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання ((Z)-3-бромпроп-1-еніл)-трибутилстанану (12,14 г) у вигляді маслянистої речовини.

[00326] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,71 (1H, dt), 6,11 (1H, d), 3,88 (2H, d), 1,52-1,50 (6H, m), 1,37-1,27 (6H, m), 0,99-0,97 (6H, m), 0,90 (9H, t).

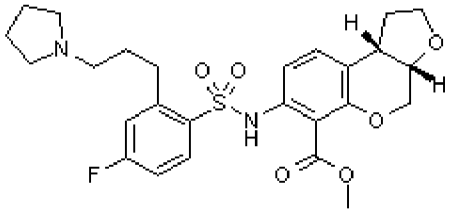
Проміжна сполука 13: (Z)-3-Трибутилстананілпроп-2-ен-1-ол



[00327] Пропаргіловий спирт (5 мл) додали до розчину алюмогідриду літію (1 М в ТГФ, 43 мл) в ТГФ (70 мл) при -78 °С. Одержану суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Суміш повторно охолодили до -78 °С і додали розчин три-н-бутилолова хлориду (8,32 мл) в діетиловому ефірі (50 мл), і перемішували суміш протягом 3 годин, поступово нагріваючи до кімнатної температури. Реакційну суміш охолодили до -5 °С і погасили додаванням води і 15 % водного розчину гідроксиду літію, потім нагріли до кімнатної температури. Додали етилацетат і перемішували суміш протягом 1 години. Суміш відфільтрували через Целіт, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили хроматографією на силікагелевій колонці, яку попередньо промили 20 % триетиламіном в ацетонітрилі. Колонку елюювали сумішшю етилацетату і пентану з градієнтом 0-10 % для одержання (Z)-3-трибутилстананіл-проп-2-ен-1-олу (5,06 г) у вигляді прозорої маслянистої речовини.

[00328] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,70 (1H, dt), 6,08 (1H, dt), 4,12 (2H, dd), 1,49 (6H, m), 1,31 (6H, m), 0,98-0,84 (15H, m).

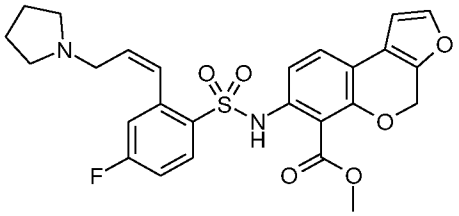
Проміжна сполука 14: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-{піролідин-1-іл}пропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат



Суміш-цис-енантіомерів

[00329] Розчин метилу 7-[2-((Z)-3-{піролідин-1-іл}проп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 15, 0,06 г) в IMS (4 мл) і мурашиній кислоті (2 краплини) обробили в атмосфері азоту гідроксидом паладію на вуглеці (10 %, 0,02 г). Азот замінили воднем і перемішували суміш в атмосфері водню протягом 1 години. Суміш відфільтрували через Целіт, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-{піролідин-1-іл}пропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (0,06 г), який використовували без додаткового визначення характеристик.

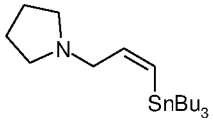
Проміжна сполука 15: метилу 7-[2-((Z)-3-{піролідин-1-іл}проп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат



[00330] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 9, виходячи з метилу 7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-4H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 10) і 1-((Z)-3-трибутилстананілаліл)піролідину (Проміжна сполука 16).

[00331] ^{1}H ЯМР (CD_3OD) δ: 8,02 (1H, dd), 7,51 (1H, m), 7,16 (2H, d), 7,11-7,01 (2H, m), 6,76 (1H, d), 6,69 (1H, d), 5,93-5,83 (1H, m), 5,31 (2H, s), 3,80 (3H, s), 3,37-3,33 (2H, m), 2,69 (4H, m), 1,78 (4H, m).

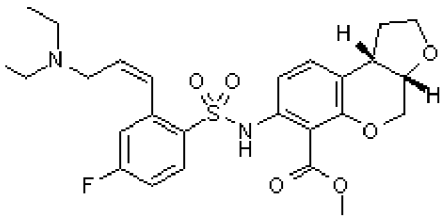
Проміжна сполука 16: 1-((Z)-3-трибутилстананілаліл)піролідин



[00332] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 11, виходячи з ((Z)-3-бромпроп-1-еніл)-трибутилстанану (Проміжна сполука 12) і піролідину.

[00333] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,64 (1H, dt), 5,96 (1H, dt), 3,10 (2H, dd), 2,51 (4H, m), 1,79-1,78 (4H, m), 1,54-1,45 (6H, m), 1,36-1,26 (6H, m), 0,91-0,88 (15H, t).

Проміжна сполука 17: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат

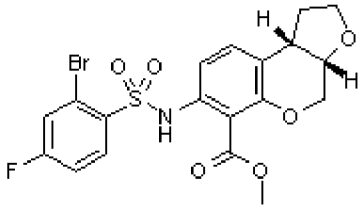


Суміш-цис-енантіомерів

[00334] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 9, виходячи з метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 18) і N, N-діетил-N-((Z)-1-трибутилстананілпроп-1-ен-3-іл)-аміну (Проміжна сполука 11), і нагріваючи при 80 °C протягом 2 годин.

[00335] ЖХМС (Спосіб A), час утримування 2,25 (M+H) 519.

Проміжна сполука 18: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат



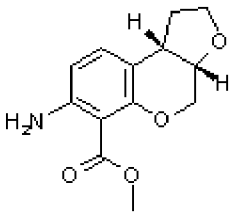
Суміш-цис-енантіомерів

[00336] 2-Бром-4-фторбензолсульфонілхлорид (0,335 г) додали до розчину метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-аміно-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 19, 0,255 г) в ДХМ (4 мл) і піридину (2 мл), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-100 %, для одержання метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (0,486 г) у вигляді жовтої смолянистої речовини.

[00337] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,47 (1H, s), 8,17 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,12 (1H, dt), 7,11 (2H, s), 4,28 (1H, m), 4,06 (1H, dd), 3,96 (1H, dd), 3,91 (3H, s), 3,82 (2H, m), 3,41 (1H, m), 2,45 (1H, m), 1,84

(1H, m).

Проміжна сполука 19: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-аміно-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат

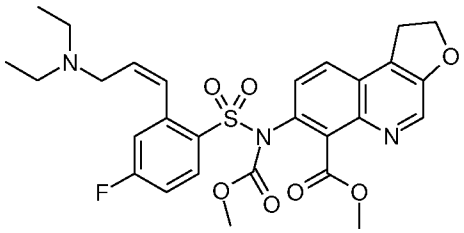


Суміш-цис-енантіомерів

[00338] Трифтороцтову кислоту (7 мл) додали до розчину метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 2, 0,66 г) в ДХМ (15 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок обробили водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували ДХМ, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-аміно-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (0,255 г) у вигляді смолянистої речовини.

[00339] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,0 (1H, dd), 6,31 (1H, d), 4,32 (1H, m), 4,01 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,84 (2H, m), 3,39 (1H, m), 2,41 (1H, m), 1,86 (1H, m).

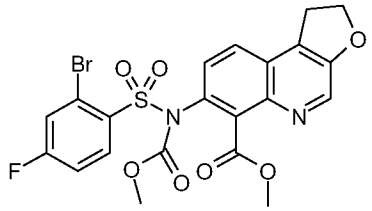
Проміжна сполука 20: метилу 7-[N-{2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл}-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат



[00340] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 9, виходячи з метилу 7-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфоніл)-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,2-дигідро-фуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 21) і N, N-діетил-((Z)-1-трибутилстананілпроп-1-ен-3-іл)аміну (Проміжна сполука 11), і нагріваючи при 60 °C протягом 1 години.

[00341] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,72 (1H, s), 8,32 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,22-7,08 (3H, m), 6,03 (1H, m), 4,87 (2H, t), 3,93 (3H, s), 3,62 (3H, s), 3,56 (2H, t), 3,20 (2H, m), 2,52 (4H, m), 0,97 (6H, t).

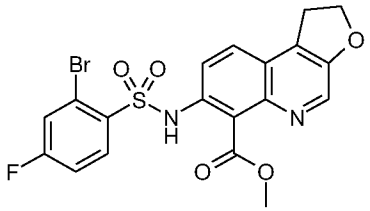
Проміжна сполука 21: метилу 7-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфоніл)-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат



[00342] Розчин метилу 7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,2-дигідро-фуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 22, 0,29 г) в ТГФ (5 мл) повільно додали до суспензії гідриду натрію (40 % дисперсія в маслі, 0,048 г) в ТГФ (15 мл). Після завершення виділення водню додали метилхлорформіат (0,147 г) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розвели етилацетатом, промили насиченим розчином бікарбонату натрію, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, і залишок розтерли з сумішшю ефіру і циклогексану (1:1), а тверду речовину зібрали фільтрацією для одержання метилу 7-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфоніл)-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (0,3 г) у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини.

[00343] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,73 (1H, s), 8,48 (1H, dd), 7,76 (2H, s), 7,51 (1H, dd), 7,25 (1H, m), 4,86 (2H, t), 4,01 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,56 (2H, t).

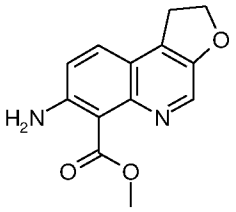
Проміжна сполука 22: метилу 7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,2-дигідро-фуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат



[00344] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 18, виходячи з метилу 7-аміно-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 23) і 2-бром-4-фторбензолсульфонілхлориду, і перемішуючи при кімнатній температурі протягом 3 днів.

[00345] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,60 (1H, s), 8,07 (1H, dd), 7,84 (1H, d), 7,62 (1H, d), 7,43 (1H, dd), 7,06 (1H, m), 4,79 (2H, t), 4,02 (3H, s), 3,48 (2H, t).

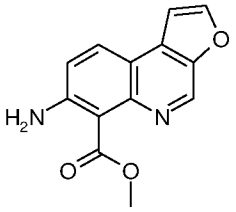
Проміжна сполука 23: метилу 7-аміно-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат



[00346] Розчин метилу 7-амінофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 24, 1,13 г) в суміші діоксану (5 мл) і оцтової кислоти (5 мл) обробили в атмосфері азоту гідроксидом паладію на вуглеці (10 %, 0,1 г). Азот замінили воднем і перемішували суміш в атмосфері водню протягом 24 годин. Суміш розвели етилацетатом і відфільтрували через Целіт, а фільтрат промили 1 М водним розчином гідроксиду натрію, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і етилацетату з градієнтом 0-10 %. Виділений продукт розтерли з сумішшю ефіру і циклогексану, а тверду речовину зібрали фільтрацією для одержання метилу 7-аміно-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (0,666 г) у вигляді жовтої твердої речовини.

[00347] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,56 (1H, s), 7,51 (1H, d), 6,95 (1H, d), 5,16 (2H, br s), 4,74 (2H, t), 4,05 (3H, s), 3,46 (2H, t).

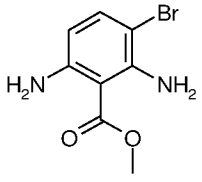
Проміжна сполука 24: метилу 7-амінофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат



[00348] Суміш метилу 3-бром-2,6-диамінобензоату (Проміжна сполука 25, 1,34 г), 2-формілфуран-3-боронової кислоти пінаколового ефіру (1,46 г), три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,305 г), карбонату цезію (5,15 г) і тріс-(дибензиліденацетон)дипаладію (0,49 г) в суміші діоксану (80 мл) і води (30 мл) дегазували і продули аргоном, потім нагрівали при 60 °C протягом 1 години. Після охолодження суміш відфільтрували через Целіт, а осад на фільтрі ретельно промили етилацетатом. Фільтрат промили водою, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-100 %, для одержання метилу 7-амінофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (1,13 г) у вигляді коричневої смолянистої речовини.

[00349] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,11 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,82 (1H, d), 7,14 (1H, dd), 7,05 (1H, d), 5,05 (2H, br s), 4,08 (3H, s).

Проміжна сполука 25: метилу 3-бром-2,6-диамінобензоат

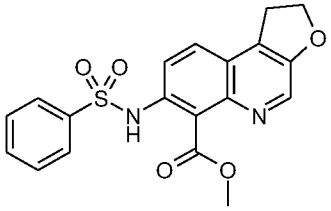


[00350] Порошок заліза (4,07 г) повільно додали при перемішуванні і охолодженні до розчину метилу 6-аміно-3-бром-2-нітробензоату (одержаного згідно з публікацією Brock et al,

Tetrahedron, 1963, 19, 1911; 2,0 г) в суміші абсолютного етанолу (49 мл), оцтової кислоти (5 мл), мурашиної кислоти (0,7 мл) і води (15 мл). Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розвели ДХМ і водою (1:1), потім відфільтрували через Целіт. Шари розділили, і водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари промили 1 М водним розчином гідроксиду натрію, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок розтерли з ефіром і циклогексаном (1:1), і зібрали тверду речовину фільтрацією для одержання метилу 3-бром-2,6-діамінобензоату (1,34 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

[00351] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,21 (1H, d), 6,11 (2H, br s), 5,88 (1H, d), 5,46 (2H, br s), 3,93 (3H, s).

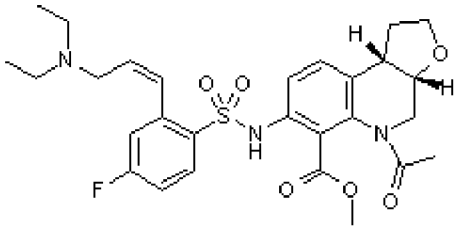
Проміжна сполука 26: метилу 7-(бензолсульфоніламіно)-1,2-дигідро[фуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат



[00352] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 18, виходячи з метилу 7-аміно-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 23) і бензолсульфонілхлориду, і перемішуючи при кімнатній температурі протягом ночі.

[00353] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,59 (1H, s), 7,94 (1H, d), 7,70 (1H, d), 7,50 (1H, m), 7,40 (2H, t), 7,21 (2H, m), 4,81 (2H, t), 3,75 (3H, s), 3,51 (2H, t).

Проміжна сполука 27: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат

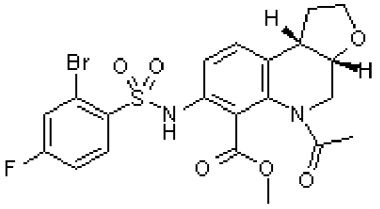


Суміш цис-енантіомерів

[00354] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 9, виходячи з метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 28), і нагріваючи при 80 °C протягом 2 годин.

[00355] ЖХМС (Спосіб B), час утримування 2,29 (M+H) 560.

Проміжна сполука 28: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат

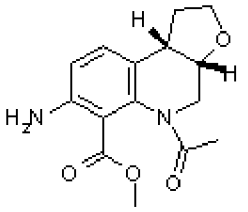


Суміш цис-енантіомерів

[00356] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 18, виходячи з метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-аміно-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 29) і 2-бром-4-фторбензолсульфонілхлориду.

[00357] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,51 (1H, br s), 8,16 (1H, m), 7,42 (1H, dd), 7,34 (1H, d), 7,18 (1H, d), 7,12 (1H, dt), 4,46 (1H, d), 3,84 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,38-3,19 (1H, m), 2,41-2,30 (1H, m), 2,25 (3H, s), 1,57 (1H, m).

Проміжна сполука 29: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-аміно-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат

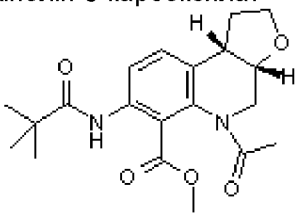


Суміш цис-енантіомерів

[00358] Концентровану сірчану кислоту (5 крапель) додали до розчину метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,2,3a, 4,5,9b-гексгідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (Проміжна сполука 30, 0,15 г) в метанолі (5 мл) і перемішували, і нагрівали розчин з дефлегматором протягом 48 годин. Після охолодження суміш упарили до невеликого об'єму, а залишок розчинили в етилацетаті і обережно промили насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар відфільтрували через фазовий розділювач, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-аміно-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (0,09 г) у вигляді коричневої смолянистої речовини.

[00359] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,04 (1H, d), 6,53 (1H, d), 4,97 (2H, br s), 4,47 (1H, m), 3,90 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,45 (1H, m), 3,30 (1H, m), 2,4-2,32 (1H, m), 2,27 (3H, s), 1,68-1,54 (1H, m).

Проміжна сполука 30: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилат

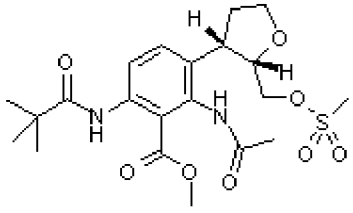


Суміш цис-енантіомерів

[00360] Гідрид натрію (60 % дисперсія в маслі, 0,02 г) додали до розчину метилу 2-ацетиламіно-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-3-[цис-(2RS, 3RS)-2-(метансульфонілоксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]бензоату (Проміжна сполука 31, 0,166 г) в ТГФ (3 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Додали насичений водний розчин хлориду амонію і екстрагували суміш ДХМ, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу цис-(3aRS, 9bRS)-5-ацетил-7-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбоксилату (0,15 г) у вигляді твердої речовини жовто-коричневого кольору.

[00361] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,92 (1H, s), 8,29 (1H, d), 7,30 (1H, d), 4,51 (1H, d), 3,82 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,69 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,37-3,27 (1H, br m), 2,44-2,34 (1H, br m), 2,29 (3H, s), 1,68-1,58 (1H, br m), 1,29 (9H, s).

Проміжна сполука 31: метилу 2-ацетиламіно-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-3-[цис-(2RS, 3RS)-2-(метансульфонілоксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]бензоат

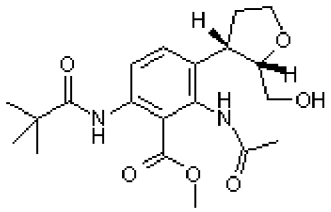


Суміш цис-енантіомерів

[00362] Метансульфонілхлорид (0,042 мл) додали до суміші метилу 2-ацетиламіно-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-3-[цис-(2RS, 3RS)-2-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-3-іл]бензоату (Проміжна сполука 32, 0,14 г) і триетиламіну (0,15 мл) в ДХМ (5 мл) і перемішували одержану суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш промили 1 М хлороводневою кислотою, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу 2-ацетиламіно-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-3-[цис-(2RS, 3RS)-2-(метансульфонілоксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]бензоату (0,166 г) у вигляді смолянистої речовини.

[00363] ЖХМС (Спосіб B), час утримування 2,57 (M+Na) 493.

Проміжна сполука 32: метилу 2-ацетиламіно-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-3-[цис-(2RS, 3RS)-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]бензоат

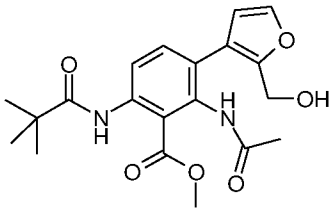


Суміш цис-енантіомерів

[00364] Розчин метилу 2-ацетиламіно-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-3-(2-гідроксиметилфуран-3-іл)бензоату (Проміжна сполука 38, 0,2) в діоксані (4 мл) і оцтовій кислоті (1 мл) обробили в атмосфері азоту гідроксидом паладію на вуглеці (10 %, 0,03 г). Азот замінили воднем і перемішували суміш в атмосфері водню протягом ночі. Суміш відфільтрували через Целіт, а осад на фільтрі ретельно промили етилацетатом. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і етилацетату з градієнтом 0-10 %, для одержання метилу 2-ацетиламіно-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-3-[цис-(2RS, 3RS)-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл]бензоату (0,14 г) у вигляді білої твердої речовини.

[00365] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,70 (1H, br s), 8,29 (1H, d), 8,25 (1H, br s), 7,36 (1H, d), 4,22 (1H, m), 4,10 (1H, m), 3,91 (1H, m), 3,90 (3H, s), 3,64 (2H, m), 3,24 (1H, m), 2,41 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,11 (1H, m), 1,30 (9H, s).

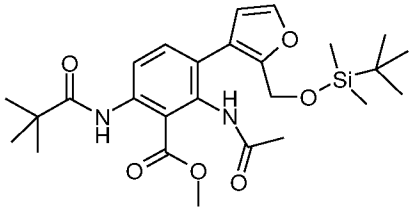
Проміжна сполука 33: метилу 2-ацетиламіно-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-3-(2-гідроксиметилфуран-3-іл)бензоат



[00366] Тетрабутиламонію фторид (1 М розчин в ТГФ, 1,1 мл) додали до перемішаного, охолодженого розчину метилу 2-ацетиламіно-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-фуран-3-іл]-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)бензоату (Проміжна сполука 34, 0,43 г) в ТГФ (10 мл) при 0 °C і перемішували суміш при 0 °C протягом 40 хвилин, потім випарили до сухого залишку. Залишок розділили між етилацетатом і водою, а органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і етилацетату з градієнтом 0-2 %, для одержання метилу 2-ацетиламіно-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-3-(2-гідроксиметилфуран-3-іл)бензоату (0,2 г) у вигляді смолянистої речовини.

[00367] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,95 (1H, br s), 8,36 (1H, d), 8,00 (1H, br s), 7,46 (1H, s), 7,36 (1H, d), 6,32 (1H, s), 4,54 (2H, d), 3,90 (3H, s), 2,45 (1H, t), 1,99 (3H, s), 1,32 (9H, s).

Проміжна сполука 34: метилу 2-ацетиламіно-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-фуран-3-іл]-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)бензоат

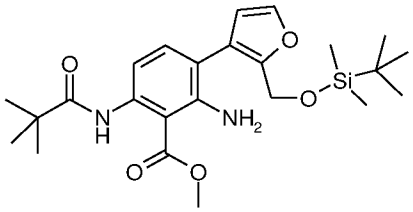


[00368] Ацетилхлорид (0,09 мл) додали до перемішаного розчину метилу 2-аміно-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фуран-3-іл]-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-бензоату (Проміжна сполука 35, 0,47 г) в ДХМ (5 мл) і піридині (0,16 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розвели ДХМ і промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 20-50 %, для одержання метилу 2-ацетиламіно-3-[2-(трет-

бутилдиметилсиланілоксиметил)-фуран-3-іл]-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)бензоату (0,442 г) у вигляді безбарвної пінистої речовини.

[00369] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,08 (1H, br s), 8,34 (1H, d), 8,15 (1H, br s), 7,46 (1H, s), 7,36 (1H, d), 6,32 (1H, s), 4,51 (2H, s), 3,93 (3H, s), 1,98 (3H, s), 1,32 (9H, s), 0,93 (9H, s), 0,13 (6H, s).

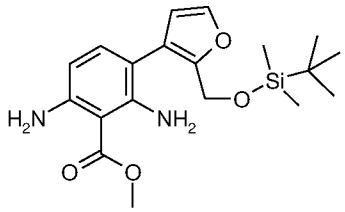
Проміжна сполука 35: метилу 2-аміно-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фуран-3-іл]-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)-бензоат



[00370] Півалоїлхлорид (0,353 г) додали до перемішаної, охолодженої суміші метилу 2,6-диаміно-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фуран-3-іл]бензоату (Проміжна сполука 36, 1,0 г) і бікарбонату натрію (0,268 г) в етилацетаті (20 мл) і воді (7 мл) при 0 °С. Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 1,5 годин. Додали додаткову кількість півалоїлхлориду (0,048 г) і перемішували суміш протягом 1 години. Додали етилацетат і розділили шари. Органічний шар промили водним розчином бікарбонату натрію, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 5-20 %, для одержання метилу 2-аміно-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фуран-3-іл]-6-(2,2-диметилпропіоніламіно)бензоату (0,744 г) у вигляді маслянистої речовини.

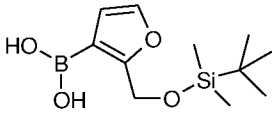
[00371] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,81 (1H, br s), 7,97 (1H, d), 7,48 (1H, s), 7,18 (1H, d), 6,41 (1H, s), 5,67 (2H, s), 4,51 (2H, s), 3,98 (3H, s), 1,33 (9H, s), 0,87 (9H, s), 0,05 (6H, s).

Проміжна сполука 36: метилу 2,6-диаміно-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)-фуран-3-іл]бензоат



[00372] Суміш метилу 3-бром-2,6-діамінобензоату (Проміжна сполука 25, 2,6 г), 2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фуран-3-боронової кислоти (Проміжна сполука 37, 3,5 г), карбонату цезію (11,35 г), три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,334 г) і тріс-(дибензиліденацетон)дипаладію (0,529 г) в діоксані (72 мл) і воді (18 мл) дегазували і продули аргоном, потім нагрівали при 70 °С протягом 75 хвилин. Після охолодження додали етилаетат і воду і відфільтрували суміш через Целіт. Фільтрат відділили, а органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 5-20 %, для одержання метилу 2,6-диаміно-3-[2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фуран-3-іл]бензоату (2,39 г) у вигляді в'язкої маслянистої речовини, яку використовували без подальшого визначення характеристик.

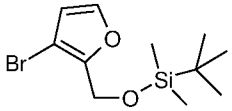
Проміжна сполука 37: 2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фуран-3-боронова кислота



[00373] н-Бутиллітій (2,5 М в гексані, 11,25 мл) повільно додали до перемішаного, охолодженого розчину 3-бром-2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фурану (Проміжна сполука 38, 7,5 г) в сухому ефірі(150 мл), підтримуючи температуру нижче -70 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 2,5 годин. Додали три-ізопропілборат (6,75 г) і залишили суміш нагріватись до кімнатної температури, і перемішували протягом 1,75 години. Додали етилацетат і водний розчин хлориду амонію і розділили шари. Органічний шар промили водним розчином хлориду амонію, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 10-35 %, для одержання 2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фуран-3-боронової кислоти (3,6 г), яку використовували без

подальшого визначення характеристик.

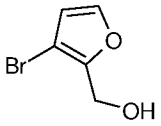
Проміжна сполука 38: 3-Бром-2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фуран



[00374] трет-Бутилдиметилсиланілтрифлат (17,13 г) повільно додали до перемішаного, охолодженого розчину 3-бром-2-гідроксиметилфурану (Проміжна сполука 39, 10,1 г) в ДХМ (160 мл) і піридині (9,57 г), підтримуючи температуру при 0 °С. Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Суміш промили водним розчином лимонної кислоти, насиченим сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 3-бром-2-(трет-бутилдиметилсиланілоксиметил)фурану (17,1 г).

[00375] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (1H, d), 6,38 (1H, d), 4,65 (2H, s), 0,90 (9H, s), 0,09 (6H, s).

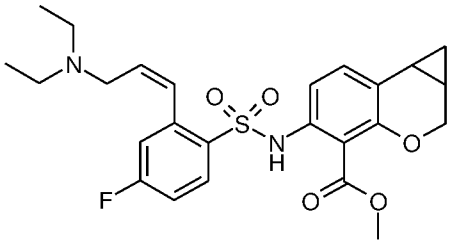
Проміжна сполука 39: 3-Бром-2-гідроксиметилфуран



[00376] Боргідрид натрію (1,14 г) повільно додали до перемішаного, охолодженого розчину 3-бром-2-формілфурану (5 г) в суміші ТГФ (50 мл) і метанолу (25 мл), підтримуючи температуру біля 0 С. Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 1 години. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок розділили між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом, а об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 3-бром-2-гідроксиметилфурану (5,31 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

[00377] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,37 (1H, d), 6,42 (1H, d), 4,65 (2H, d), 1,71 (1H, t).

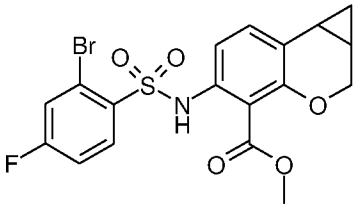
Проміжна сполука 40: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00378] Розчин метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопроп[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 41, 0,208 г) і N, N-діетил-N-((Z)-1-трибутилстананілпроп-1-ен-3-іл)-аміну (Проміжна сполука 11, 0,367 г) в діоксані (5 мл) і ДМСО (0,5 мл) дегазували і продули азотом. Додали тріс-(дибензиліденацетон)-дипаладій (0,021 г) і три-трет-бутилфосфонію тетрафторборат (0,013 г) і знову дегазували суміш, і продули аргоном. Одержану суміш нагрівали при 95 °С протягом 45 хвилин. Після охолодження суміш розділили між етилацетатом і водою, а органічний шар висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-12 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,188 г) у вигляді жовто-коричневої маслянистої речовини.

[00379] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,06 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 7,09-7,03 (2H, m), 6,94 (1H, d), 6,86 (1H, d), 6,10-6,02 (1H, m), 4,33 (1H, d), 3,84 (3H, s), 3,78 (1H, d), 3,13 (2H, br, d), 2,54 (4H, br, q), 1,88 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,03-0,92 (8H, m).

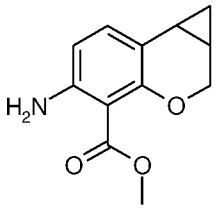
Проміжна сполука 41: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00380] Метил (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (Проміжна сполука 42, 0,120 г) суспендували в ДХМ (5 мл). Додали піридин (0,885 мл) і 2-бром-4-фторбензолсульфонілхлорид (0,180 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин, потім концентрували in vacuo. Залишок розчинили в етилацетаті і промили 0,5 М водним розчином хлороводневої кислоти, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 5-10 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,208 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

[00381] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,31 (1H, br, s), 8,14 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 7,11 (1H, ddd), 7,06 (1H, d), 4,34 (1H, dd), 3,90 (3H, s), 3,80 (1H, dd), 1,94-1,85 (1H, m), 1,75-1,67 (1H, m), 1,01 (2H, m).

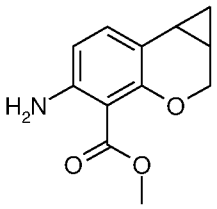
Проміжна сполука 42: метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00382] Метил (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (Проміжна сполука 43, 0,310 г) суспендували в метанолі (7,5 мл) і додали концентровану сірчану кислоту (4 краплини). Реакційну суміш нагрівали з дефлегматором, в атмосфері азоту, протягом 36 годин. Додали ще 2 краплини концентрованої сірчаної кислоти і продовжували нагрівання ще 24 години. Після охолодження суміш концентрували in vacuo, а залишок розділили між етилацетатом і насиченим водним розчином карбонату калію. Водний шар екстрагували етилацетатом, а об'єднані органічні шари висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 5-20 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,120 г) у вигляді сірувато-білої твердої речовини.

[00383] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,06 (1H, d), 6,26 (1H, d), 4,33 (1H, d), 3,87 (3H, s), 3,85 (1H, d), 1,83 (1H, td), 1,64 (1H, m), 0,99-0,89 (2H, m).

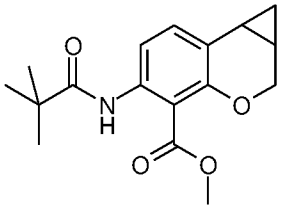
Проміжна сполука 42A: метилу (1aR, 7bS)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00384] Зразок з проміжної сполуки 42 піддали хіральному розділенню за допомогою надкритичної рідинної хроматографії (HPX) з використанням колонки Lux C-3, 50 мм x 250 мм, розмір частинок 5 мікрон. Елюювали 5 % метанолу (+0,1 % діетиламіну) в CO2.

Абсолютну конфігурацію Проміжної сполуки 42A подтвердили перетворенням зразка Прикладу 12 і порівняннм аналітичною хіральною ВЕРХ.

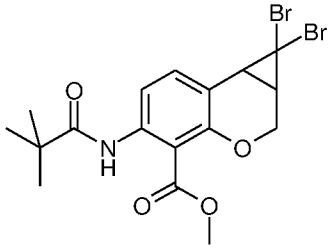
Проміжна сполука 43: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00385] Метил (1aRS, 7bSR)-1,1-дибром-5-аміно-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (Проміжна сполука 44, 1,13 г) суспендували в етанолі (30 мл). Додали цинковий пил (1,17 г), а потім хлорид амонію (1,31 г), і нагрівали реакційну суміш з дефлегматором, в атмосфері азоту, протягом 6 годин. Після охолодження тверду речовину відфільтрували і промили етилацетатом. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ефіру і циклогексану, з градієнтом 5-12,5 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,310 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

[00386] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,72 (1H, br, s), 7,98 (1H, d), 7,30 (1H, d), 4,36 (1H, dd), 3,91 (3H, s), 3,84 (1H, dd), 1,95 (1H, td), 1,73 (1H, m), 1,28 (9H, s), 1,03 (2H, m).

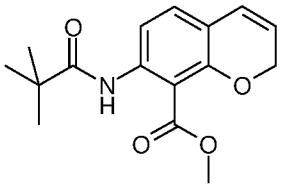
Проміжна сполука 44: метилу (1aRS, 7bSR)-1,1-дибром-5-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00387] Метил 7-(2,2-диметилпропіоніламіно)-2H-хромен-8-карбоксилат (Проміжна сполука 45, 2,372 г) і бензил-триетиламонію хлорид (0,373 г) суспендували в бромоформі (6,45 мл) і по краплині додали водний розчин гідроксиду натрію (50 %, 3,64 мл). Одержану чорну суспензію нагрівали до 60 °C протягом 2 годин. Після охолодження суміш розділили між водою і етилацетатом. Утворену емульсію відфільтрували через шар Целіту і декантували органічний шар. Водний шар повторно екстрагували етилацетатом, а об'єднані органічні шари висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 2,5-15 %, для одержання метилу 1,1-дибром-5-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (1,557 г) у вигляді сірувато-білої твердої речовини.

[00388] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,89 (1H, br, s), 8,13 (1H, d), 7,43 (1H, d), 4,47 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 3,91 (3H, s), 2,89 (1H, d), 2,45 (1H, ddd), 1,30 (9H, s).

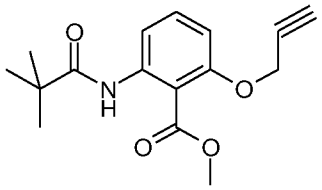
Проміжна сполука 45: метилу 7-(2,2-диметилпропіоніламіно)-2H-хромен-8-карбоксилат



[00389] Розчин метилу 2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-(проп-2-інілокси)бензоату (Проміжна сполука 46, 4,74 г) і адукту [біс(трифторметансульфоніл)імідат]-(трифенілфосфін)золота і толуолу (2:1) (0,060 г) в толуолі (70 мл) нагрівали до 85 °C, в атмосфері азоту протягом 3 годин. Після охолодження суміш концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-20 %, для одержання метилу 7-(2,2-диметилпропіоніламіно)-2H-хромен-8-карбоксилату (3,59 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

[00390] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,02 (1H, br, s), 8,05 (1H, d), 7,05 (1H, d), 6,39 (1H, ddd), 5,76 (1H, dt), 4,83 (2H, dd), 3,93 (3H, s), 1,30 (9H, s).

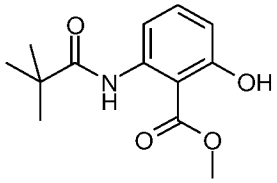
Проміжна сполука 46: метилу 2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-(проп-2-інілокси)бензоат



[00391] Суміш метилу 2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-гідроксибензоату (Проміжна сполука 47, 4,57 г), пропаргілброміду (80 % розчин в толуолі, 2,03 мл) і карбонату калію (3,74 г) в ацетоні (35 мл) нагрівали з дефлегматором протягом 8 годин. Після охолодження суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 5-20 %, для одержання метилу 2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-(проп-2-інилокси)бензоату (4,74 г) у вигляді маслянистої речовини, яка при стоянні кристалізувалась з утворенням білої твердої речовини.

[00392] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,89 (1H, br, s), 8,16 (1H, dd), 7,41 (1H, t), 6,83 (1H, dd), 4,74 (2H, d), 3,95 (3H, s), 2,53 (1H, t), 1,31 (9H, s).

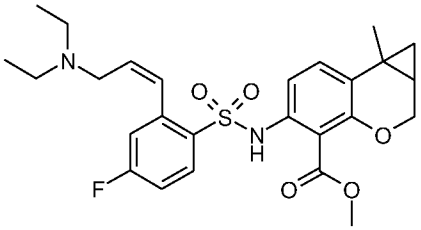
Проміжна сполука 47: метилу 2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-гідроксибензоат



[00393] Триметилацетилхлорид (3,69 г) додали до суміші метилу 2-аміно-6-гідроксибензоату (одержаний згідно з публікацією Comess et al, US2004 0167128, 3,99 г) і бікарбонату натрію (2,57 г) в етилацетаті (77 мл) і воді (18 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Додали додаткову кількість триметилацетилхлориду (1,85 г) і перемішували суміш протягом 1 години. Додали додаткову кількість триметилацетилхлориду (0,920 г) і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Суміш розвели етилацетатом, шари розділили, а органічний шар відділили, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 5-25 %, для одержання метилу 2-(2,2-диметилпропіоніламіно)-6-гідроксибензоату (5,79 г) у вигляді білої твердої речовини.

[00394] ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,32 (1H, br, s), 8,22 (1H, dd), 7,41 (1H, t), 6,71 (1H, dd), 4,08 (3H, s), 1,33 (9H, s).

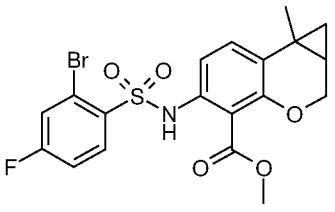
Проміжна сполука 48: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00395] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 40, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 49) і N, N-діетил-N-((Z)-1-трибутилстананілпроп-1-ен-3-іл)-аміну (Проміжна сполука 11).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,07 (1H, dd), 7,28 (1H, d), 7,05 (2H, m), 6,95 (1H, d), 6,88 (1H, d), 6,06 (1H, m), 4,28 (1H, d), 3,85 (3H, s), 3,83 (1H, d), 3.14 (2H, br d), 2.53 (4H, q), 1.41 (3H, s), 1.12 (1H, m), 1.07 (1H, t), 0.93 (6H, t), 0.84 (1H, dd).

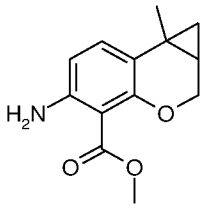
Проміжна сполука 49: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00396] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 41, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 50) і 2-бром-4-фторбензолсульфонілхлориду.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,18 (1H, br s), 8,14 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,11 (1H, m), 7,08 (1H, d), 4,28 (1H, d), 3,89 (3H, s), 3,84 (1H, d), 1,44 (1H, m), 1,42 (3H, s), 1,10 (1H, t), 0,83 (1H, dd).

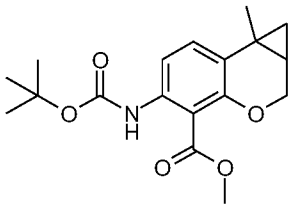
Проміжна сполука 50: метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00397] Трифтороцтову кислоту (4 мл) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 51, 0,6 г) в дихлорметані (4 мл), і отриманий темний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин випарили до сухого залишку, а залишок розділили між водою і етилацетатом, і обробили невеликою кількістю твердого бікарбонату натрію до pH водного шару>7. Шари розділили, а водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промили водою, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,402 г) у вигляді червоно-помаранчової твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,20 (1H, d), 6,30 (1H, d), 4,27 (1H, d), 3,90 (1H, d), 3,88 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,37 (1H, m), 1,06 (1H, t), 0,78 (1H, dd).

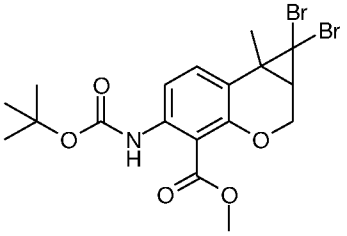
Проміжна сполука 51: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00398] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 43, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-1,1-дибром-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 52).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,27 (1H, br s), 7,72 (1H, d), 7,38 (1H, d), 4,29 (1H, d), 3,91 (3H, s), 3,88 (1H, d), 1,50 (9H, s), 1,46 (3H, s), 1,44 (1H, m), 1,13 (1H, t), 0,84 (1H, dd).

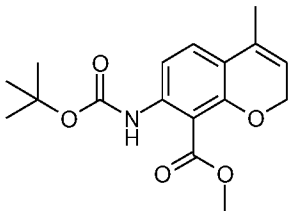
Проміжна сполука 52: метилу (1aRS, 7bSR)-1,1-дибром-5-(трет-бутоксикарбоніламіно)-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00399] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 44, виходячи з метилу 4-метил-7-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2H-хромен-8-карбоксилату (Проміжна сполука 53).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,55 (1H, br s), 7,87 (1H, d), 7,42 (1H, d), 4,75 (1H, dd), 4,13 (1H, dd), 3,92 (3H, s), 2,05 (1H, dd), 1,79 (3H, s), 1,50 (9H, s).

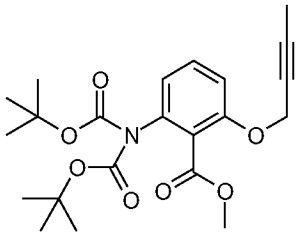
Проміжна сполука 53: метилу 4-метил-7-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2H-хромен-8-карбоксилат



[00400] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 45, виходячи з метилу 2-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(бут-2-інілокси)бензоату (Проміжна сполука 54).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,66 (1H, br s), 7,77 (1H, d), 7,18 (1H, dd), 5,53 (1H, m), 4,73 (2H, m), 3,93 (3H, s), 1,99 (3H, q), 1,51 (9H, s).

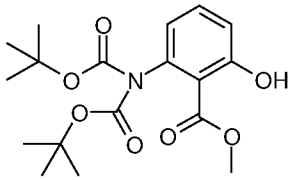
Проміжна сполука 54: метилу 2-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(бут-2-інілокси)бензоат



[00401] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 46, виходячи з метилу 2-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-гідроксибензоату (Проміжна сполука 55) і 1-бромбут-2-ину.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,36 (1H, t), 7,08 (1H, dd), 6,82 (1H, dd), 4,70 (2H, q), 3,84 (3H, s), 1,84 (3H, t), 1,39 (18H, s).

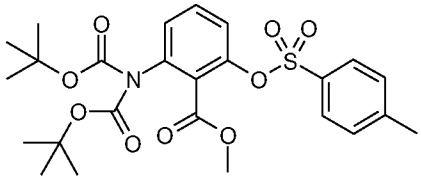
Проміжна сполука 55: метилу 2-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-гідроксибензоат



Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 4, виходячи з метилу 2-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(4-метилбензолсульфонілокси)бензоату (Проміжна сполука 56).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,17 (1H, s), 7,40 (1H, t), 6,99 (1H, dd), 6,69 (1H, dd), 3,92 (3H, s), 1,37 (18H, s).

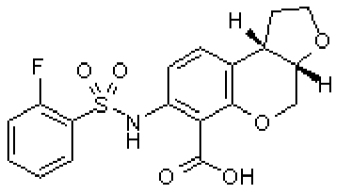
Проміжна сполука 56: метилу 2-[біс-(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-6-(4-метилбензолсульфонілокси)-бензоат



[00402] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 6, виходячи з метилу 2-аміно-6-гідроксибензоату (одержаний згідно з публікацією Comess et al, US2004 0167128).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,72 (2H, d), 7,40 (1H, t), 7,31 (2H, d), 7,22 (1H, dd), 7,11 (1H, dd), 3,71 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,33 (18H, s).

Проміжна сполука 57: Цис-(3aRS, 9bRS)-7-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота



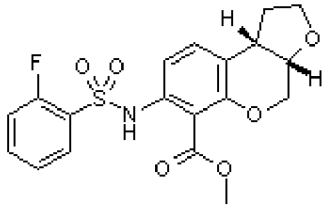
Суміш цис-енантіомерів

[00403] Суміш гідроксиду літію (0,5 г) і метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату

(Проміжна сполука 58, 0,217 г) в суміші діоксану (13 мл) і води (4 мл) розділили на дві пробірки для мікрохвильових реакцій, і опромінювали суміші в мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 10 хвилин. Після охолодження об'єднану суміш підкислили додаванням 10 % водного розчину лимонної кислоти (2 мл), екстрагували ДХМ, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання цис-(3aRS, 9bRS)-7-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти (0,518 г) у вигляді склоподібної речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 12,00 (1H, br s), 11,57 (1H, br s), 7,97 (1H, dt), 7,55 (1H, m), 7,43 (1H, d), 7,26 (2H, m), 7,15 (1H, t), 4,43 (1H, dd), 4,37 (1H, m), 4,14 (1H, dd), 3,83 (2H, m), 3,50 (1H, m), 2,50 (1H, m), 1,87 (1H, m).

Проміжна сполука 58: метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилат

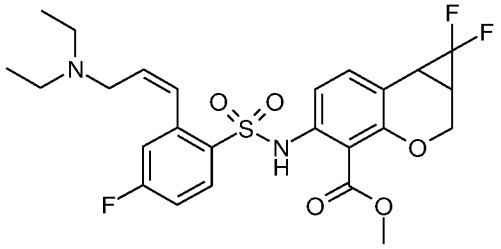


Суміш цис-енантіомерів

[00404] 2-Фторбензолсульфонілхлорид (0,5 г) додали до розчину метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-аміно-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (Проміжна сполука 19, 0,53 г) в ДХМ (10 мл) і піридині (20 мл), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок обробили водою і екстрагували ДХМ, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-60 %, для одержання метилу цис-(3aRS, 9bRS)-7-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбоксилату (0,574 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,11 (1H, s), 7,85 (1H, dt), 7,53 (1H, m), 7,23 (1H, d), 7,21 (1H, dt), 7,15 (1H, d), 7,13 (1H, dd), 4,28 (1H, m), 4,04 (1H, dd), 3,95 (1H, dd), 3,87 (3H, s), 3,82 (2H, m), 3,41 (1H, m), 2,45 (1H, m), 1,84 (1H, m).

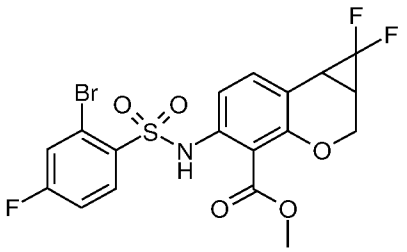
Проміжна сполука 59: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00405] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 9, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 60) і N, N-діетил-N-((Z)-1-трибутилстананілпроп-1-ен-3-іл)аміну (Проміжна сполука 11), у вигляді блідо-жовтої смолянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,11 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,13-7,04 (2H, m), 6,98 (1H, d), 6,93 (1H, d), 6,08 (1H, m), 4,38 (1H, d), 4,02 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,23-3,04 (2H, br s), 2,67 (1H, t), 2,60-2,43 (4H, br s), 3,32 (1H, m), 0,94 (6H, t).

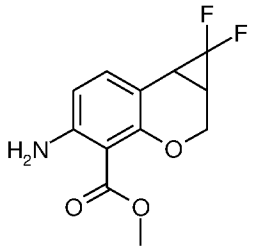
Проміжна сполука 60: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00406] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 18, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 61) і 2-бром-4-фторбензолсульфонілхлориду, у вигляді безбарвної пінистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,58 (1H, s), 8,18 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,20 (1H, d), 7,13 (1H, d), 7,16-7,08 (1H, m), 4,38 (1H, d), 4,03 (1H, m), 3,91 (3H, s), 2,67 (1H, t), 2,32 (1H, m).

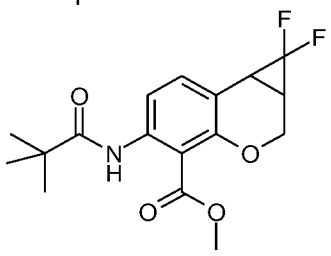
Проміжна сполука 61: метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00407] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 42, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 62), у вигляді сірувато-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,07 (1H, d), 6,30 (1H, d), 5,19-4,95 (2H, br s), 4,32 (1H, d), 4,11 (1H, m), 3,87 (3H, s), 2,60 (1H, t), 2,27 (1H, m).

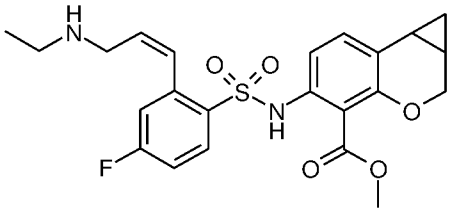
Проміжна сполука 62: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00408] Метил 7-(2,2-диметилпропіоніламіно)-2H-хромен-8-карбоксилат (Проміжна сполука 45, 1,0 г) розчинили в диглімі (30 мл) і нагрівали розчин до 160 °C. Частинами додали хлордифторацетат натрію (4,27 г) за 15 хвилин, а останню порцію змили диглімом (15 мл). Після завершення додавання суміш нагрівали при 180 °C протягом 15 хвилин. Після охолодження суміш вилили в воду і екстрагували етилацетатом, промили водою, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану, з градієнтом 2,5-15 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2,2-диметилпропіоніламіно)-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,66 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

^{1}NMR ($CDCl_3$) δ: 9,86 (1H, br s), 8,12 (1H, d), 7,33 (1H, d), 4,41 (1H, d), 4,07 (1H, m), 3,92 (3H, s), 2,74 (1H, t), 2,34 (1H, m), 1,29 (9H, s).

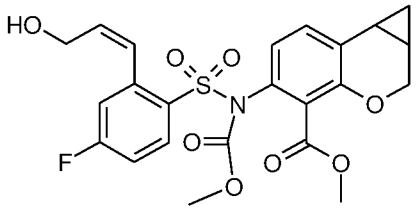
Проміжна сполука 63: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00409] Метансульфоновий ангідрид (0,09 г) додали до перемішаної, охолодженої суміші метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-((Z)-3-гідроксипроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 64, 0,17 г) і N, N-ди-ізопропіл-N-етиламіну (0,134 г) в ДХМ (10 мл) при 0 °C. Залишили температуру підвищуватись до кімнатної температури і перемішували суміш протягом 2 годин. Додали розчин етиламіну (2 М в толуолі, 2 мл), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім розвели водою. Органічний шар відділили, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,09 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,89 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,16 (1H, m), 7,08 (1H, d), 6,83 (1H, d), 6,58 (1H, d), 5,69 (1H, m), 4,17 (1H, d), 3,84-3,04 (2H, br s), 3,67 (3H, s), 3,58 (1H, d), 2,78 (2H, m), 1,83 (1H, m), 1,66 (1H, m), 1,04 (3H, t), 0,88 (1H, m), 0,64 (1H, m).

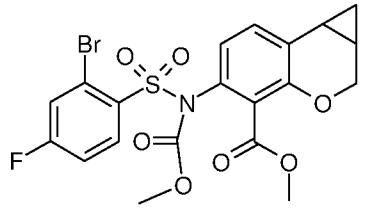
Проміжна сполука 64: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[2-((Z)-3-гідроксипроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]-N-[метоксикарбоніл]аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00410] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфоніл)-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 65, 0,6 г), (Z)-3-трибутилстананілпроп-2-ен-1-олу (Проміжна сполука 12, 0,81 г), тріс-(дибензиліденацетон)дипаладію (0,1 г) і три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,07 г) в діоксані (18 мл) і ДМСО (2 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Одержану суміш розвели етилацетатом і промили водою, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру, з градієнтом 30-50 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[2-((Z)-3-гідроксипроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]-N-[метоксикарбоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,55 г) у вигляді сірувато-білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,19 (1H, m), 7,39 (1H, d), 7,16 (1H, m), 7,02 (1H, m), 6,96 (2H, m), 6,03 (1H, m), 4,41 (1H, m), 4,23 (2H, m), 3,88 (1H, dd), 3,71 (3H, 2s), 3,65 (3H, 2s), 2,06 (1H, m), 1,82 (1H, m), 1,25 (1H, m), 1,14 (1H, m).

Проміжна сполука 65: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфоніл)-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат

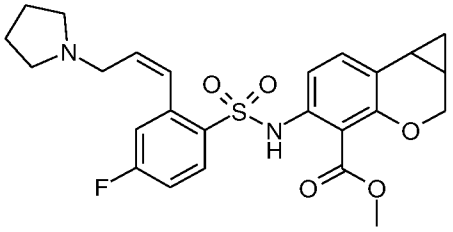


[00411] Розчин метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 41, 1,7 г) в ТГФ (20 мл) додали до суспензії гідриду натрію (70 % дисперсія в маслі, 0,2 г) в ТГФ (10 мл). Отриманий розчин перемішували протягом 30 хвилин, потім додали метилхлорформіат (0,53 г). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додали насичений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагували суміш етилацетатом, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували.

Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру (30 %), для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфоніл)-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (1,6 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,42 (1H, m), 7,48 (1H, dd), 7,37 (1H, d), 7,19 (2H, m), 4,42 (1H, m), 3,95 (1H, dd), 3,86 (3H, s,), 3,69 (3H, s), 2,06 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,16 (2H, m).

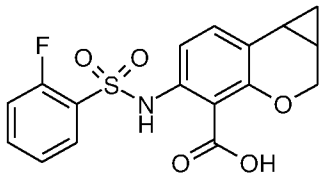
Проміжна сполука 66: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00412] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 63, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-((Z)-3-гідроксипроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 64) і піролідину, у вигляді коричневої маслянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,28 (M+H) 487

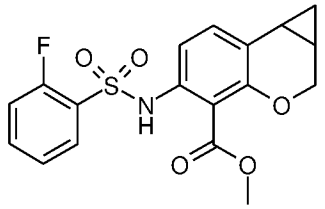
Проміжна сполука 67: (1aRS, 7bSR)-5-(2-Фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



[00413] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 68, 0,6 г) і гідроксиду літію моногідрату (1,5 г) в діоксані (45 мл) і воді (13,8 мл) перемішували і нагрівали при 100 °C протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок розвели водою і підкислили до pH 3 за допомогою 1 M хлороводневою кислоти. Тверду речовину, що випала в осад, зібрали фільтрацією для одержання (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,58 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 13,05 (1H, br s), 9,96 (1H, s), 7,73 (2H, m), 7,45-7,31 (2H, m), 7,23 (1H, d), 6,64 (1H, d), 4,29 (1H, d), 3,74 (1H, d), 2,01 (1H, m), 1,80 (1H, m), 1,02 (1H, m), 0,81 (1H, m).

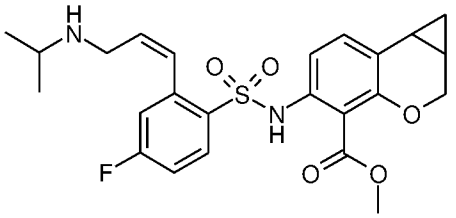
Проміжна сполука 68: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00414] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 41, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42) і 2-фторбензолсульфонілхлориду.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,90 (1H, s), 7,84 (1H, dt), 7,53 (1H, m), 7,24-7,11 (4H, m), 4,34 (1H, d), 3,88 (3H, s), 3,80 (1H, dd), 1,91 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,02 (2H, m).

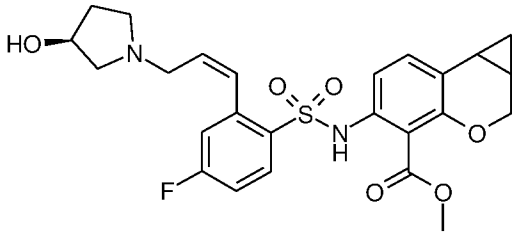
Проміжна сполука 69: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00415] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 63, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-((Z)-3-гідроксипроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 64) і 2-амінопропану.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,17 (M+H) 475.

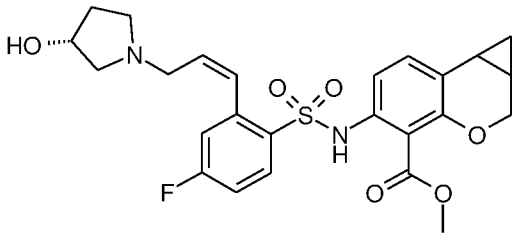
Проміжна сполука 70: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00416] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 63, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-((Z)-3-гідроксипроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 64) і (S)-3-гідроксипіролідину.

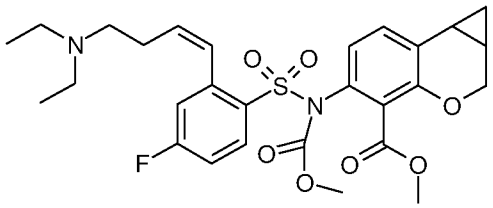
ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,14 (M+H) 503.

Проміжна сполука 71: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00417] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 63, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-((Z)-3-гідроксипроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 64) і (R)-3-гідроксипіролідину, і використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 72: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-(метоксикарбоніл)-N-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

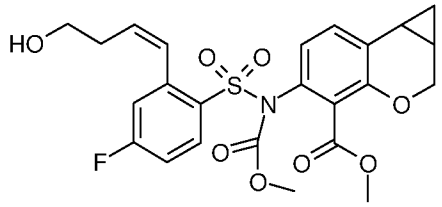


[00418] Метилсульфоновий ангідрид (0,062 г) додали до перемішаної, охолодженої суміші метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-((Z)-4-гідроксибут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 73, 0,12 г) і N, N-ди-ізопропіл-N-етиламіну (0,046 г) в ДХМ (15 мл) при 0 °C. Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хвилин. Додали діетиламін (0,026 г), а потім перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш розвели водою і

екстрагували ДХМ, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 2-10 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-(метоксикарбоніл)-N-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,08 г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,22 (M+H) 561.

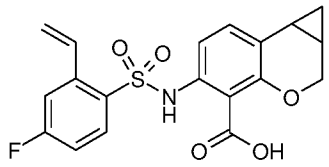
Проміжна сполука 73: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-((Z)-4-гідроксибут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00419] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 64, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфоніл)-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 65) і (Z)-4-трибутилстананілпроп-3-ен-1-олу (одержаного згідно з публікацією Miura et al, Organic Letters, 2005, 7(3) 503).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,18 (1H, m), 7,38 (1H, d), 7,13 (3H, m), 6,96 (1H, d), 5,91 (1H, m), 4,44 (1H, m), 3,98 (1H, dd), 3,79 (3H, s), 3,75 (2H, m), 3,65 (3H, s), 2,49 (2H, m), 2,07 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,27 (1H, m), 1,15 (1H, m).

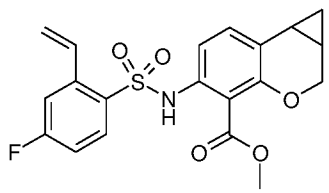
Проміжна сполука 74: (1aRS, 7bSR)-5-(Фтор-2-вінілбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



[00420] Гідроксид літію (0,101 г) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-вінілбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 75, 0,150 г) в суміші діоксану (3 мл) і води (0,6 мл) і опромінювали суміш в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 30 хвилин. Після охолодження суміш випарили до сухого залишку, а залишок підкислили додаванням 10 % водного розчину лимонної кислоти (2 мл), екстрагували ДХМ, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-10 %, для одержання (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-вінілбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,0,35 г) у вигляді склоподібної речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,69 (1H, br s), 8,10 (1H, dd), 7,50 (1H, dd), 7,31-7,17 (3H, m), 7,03 (1H, dt), 5,60 (1H, d), 5,50 (1H, d), 4,60 (1H, d), 4,04 (1H, d), 1,97 (1H, m), 1,81 (1H, m), 1,20 (1H, m), 0,99 (1H, m).

Проміжна сполука 75: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-вінілбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

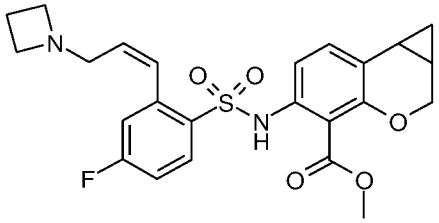


[00421] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 41, 0,1 г), вінілборонової кислоти пініколового ефіру (0,073 г), біс(трифенілфосфін)паладію (II) хлориду (0,034 г) і карбонату цезію (0,215 г) в діоксані (5 мл) і воді (1 мл) дегазували і продули аргоном, потім опромінювали в мікрохвильовому реакторі при 130 °C протягом 20 хвилин. Після охолодження суміш розділили між 1 М хлороводневою кислотою і етилацетатом. Органічний шар висушили (MgSO4) і відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-вінілбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-

тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,15 г) у вигляді жовтої склоподібної речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,99 (1H, br s), 7,97 (1H, dd), 7,38 (1H, dd), 7,21 (1H, dd), 7,18 (1H, d), 7,05 (1H, d), 7,00 (1H, m), 5,59 (1H, d), 5,38 (1H, d), 4,32 (1H, d), 3,77 (4H, m), 1,90 (1H, dt), 1,71 (1H, m), 1,00 (2H, m).

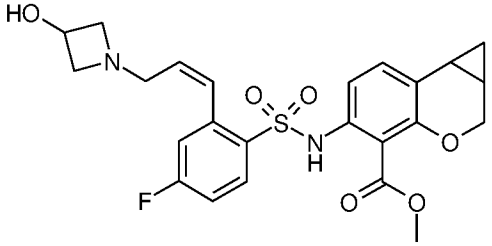
Проміжна сполука 76: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(Z)-3-(азетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00422] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 63, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-((Z)-3-гідроксипроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 64) і азетидину, у вигляді жовтої маслянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,17 (M+H) 473.

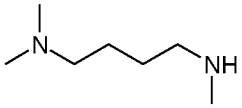
Проміжна сполука 77: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[(Z)-3-(3-Гідроксіазетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00423] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 63, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-((Z)-3-гідроксипроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 64) 3-Гідроксіазетидину, у вигляді жовтої маслянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,15 (M+H) 489.

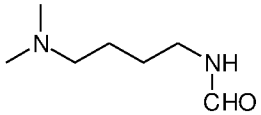
Проміжна сполука 78: N-(4-Диметиламінобутил)-N-метиламін



[00424] Розчин алюмогідриду літію в ТГФ (1 М, 28 мл) по краплині додали до перемішаного, охолодженого розчину N-(4-диметиламінобутил)формаміду (Проміжна сполука 79, 2,7 г) в ТГФ (60 мл), підтримуючи температуру 0 °C в атмосфері азоту. Після завершення додавання суміш перемішували і нагрівали при 75 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолодили до 0 °C і додали етанол, потім суміш випарили до сухого залишку. Залишок розвели сумішшю діетилового ефіру і ДХМ (30 %), а тверду речовину відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання N-(4-диметиламінобутил)-N-метиламіну (1,5 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 2,56 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,25 (2H, m), 2,20 (6H, s), 1,47 (4H, m).

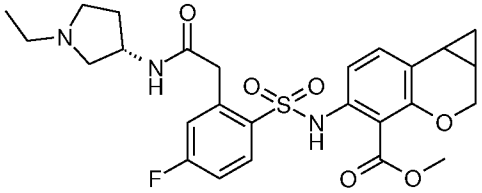
Проміжна сполука 79: N-(4-Диметиламінобутил)формамід



[00425] Розчин 4-диметиламінобутиламіну (3,0 г) в етилформіаті (30 мл) перемішували і нагрівали з дефлегматором в атмосфері азоту протягом 3 годин. Після охолодження суміш випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ (20 %), для одержання N-(4-диметиламінобутил)формаміду (2,7 г) у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,14 (1H, s), 6,80 (1H, s), 3,50 (2H, m), 2,28 (2H, m), 2,20 (6H, s), 1,61 (4H, m).

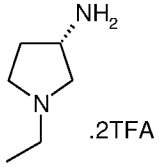
Проміжна сполука 80: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00426] Розчин метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-карбоксиметил-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 83, 0,180 г), (S)-1-етилпіролідин-3-іламіну дитрифтороцтовокислої солі (Проміжна сполука 81, 0,171 г), EDAC (0,144 г) і триетиламіну (0,202 г) в ДХМ (5 мл) залишили стояти при кімнатній температурі протягом 6 днів, потім промили водою і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат напряму очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-20 % для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,178 г) у вигляді сірувато-білої пінистої речовини.

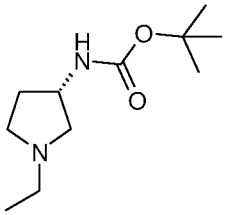
ЖХМС (Спосіб E), час утримування 2,57 (M+H) 532

Проміжна сполука 81: (S)-1-Етилпіролідин-3-іламіну дифтороцтовокисла сіль



[00427] Розчин трет-Бутилу ((S)-1-етилпіролідин-3-іл)карбамату (Проміжна сполука 82, 0,107 г) в розчині трифтороцтової кислоти (2 мл) і ДХМ (2 мл) залишили стояти при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім концентрували in vacuo. Залишок перегнали азеотропною перегонкою з толуолом для одержання (S)-1-етилпіролідин-3-іламіну дифтороцтовокислої солі (0,231 г) у вигляді світло-коричневої смолянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

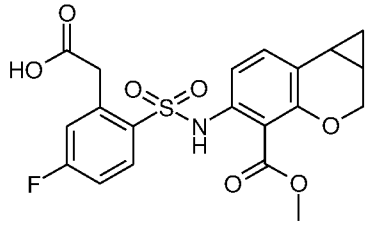
Проміжна сполука 82: трет-Бутилу ((S)-1-етилпіролідин-3-іл)карбамат



[00428] Суміш трет-бутилу (S)-піролідин-3-ілкарбамату (1,048 г), йодетану (0,90 г) і карбонату калію (1,55 г) в ацетонітрилі (15 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин, потім відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок розтерли з ДХМ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-35 %, для одержання трет-бутилу ((S)-1-етилпіролідин-3-іл)карбамату (0,891 г) у вигляді смолянистої речовини світлого кольору.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 5,11 (1H, br, s), 4,29 (1H, br, s), 3,88 (1H, br, s), 3,18 (1H, br, s), 2,90 (2H, br, m), 2,76 (2H, br, m), 2,62 (1H, br, q), 2,38 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,28 (3H, t).

Проміжна сполука 83: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-карбоксиметил-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

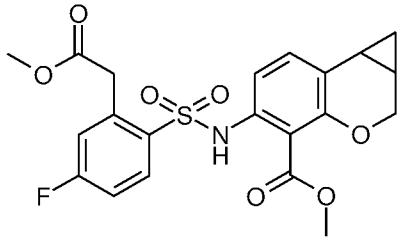


[00429] 1 М розчин гідроксиду натрію (3 мл) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-метоксикарбонілметилбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-

[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 84, 0,438 г) в метанолі (6 мл) і нагрівали суміш при 50 °C протягом 2 годин. Після охолодження суміш випарили до сухого залишку, а залишок розчинили в етилацетаті і воді, і підкислили концентрованою хлороводневою кислотою. Органічний шар висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo, залишок розчинили в толуолі і повторно упарили для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-карбоксиметил-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,422 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,83 (1H, br, s), 7,86 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,01 (3H, m), 4,32 (1H, d), 4,00 (2H, m), 3,76 (1H, d), 3,73 (3H, s), 1,94 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,02 (2H, m).

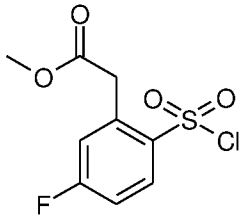
Проміжна сполука 84: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[4-фтор-2-(метоксикарбонілметил)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00430] Розчин метилу (2-хлорсульфоніл-5-фторфеніл)ацетату (Проміжна сполука 85, 0,293 г) і метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,219 г) в піридині (1 мл) і ДХМ (3 мл) залишили стояти при кімнатній температурі протягом 4 днів. Суміш розвели ДХМ, промили 2 М хлороводневою кислотою і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-40 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[4-фтор-2-(метоксикарбонілметил)-бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,438 г) у вигляді безбарвної смолянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,77 (1H, br, s), 7,84 (1H, dd), 7,22 (1H, d), 7,01 (3H, m), 4,33 (1H, d), 4,01 (2H, s), 3,79 (1H, d), 3,76 (3H, s), 3,69 (3H, s), 1,93 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,03 (2H, m).

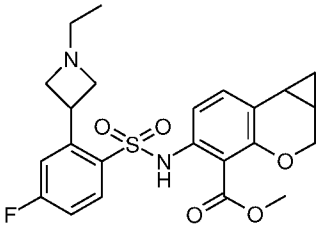
Проміжна сполука 85: метилу (2-хлорсульфоніл-5-фторфеніл)ацетат



[00431] Метилу (3-фторфеніл)ацетат (1,51 г) по краплині додали до хлорсульфонової кислоти (7 мл) при перемішуванні і охолодженні на льоду. Охолоджуючу баню прибрали, а суміш залишили стояти при кімнатній температурі протягом 16 годин, потім обережно додали до суміші льоду і етилацетату. Органічний шар відділили, промили водою, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-20 %, для одержання метилу (2-хлорсульфоніл-5-фторфеніл)ацетату (1,42 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,16 (1H, dd), 7,21 (2H, m), 4,19 (2H, s), 3,76 (3H, s).

Проміжна сполука 86: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-етилазетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

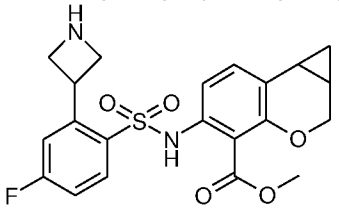


[00432] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(азетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 87, 0,216 г), йодетану (0,078 г) і карбонату калію (0,138 г) в ацетонітрилі (5 мл) перемішували при кімнатній

температурі протягом 18 годин. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-15 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-етилазетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,051 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,97 (1H, dd), 7,62 (1H, dd), 7,24 (1H, d), 6,99 (1H, dt), 6,96 (1H, d), 4,35 (1H, d), 4,31 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,77 (1H, d), 3,58 (2H, m), 3,22 (2H, br, m), 2,53 (2H, q), 1,93 (1H, m), 1,74 (1H, q), 0,99 (5H, m).

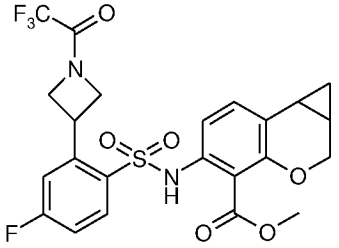
Проміжна сполука 87: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(азетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00433] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-{4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-іл]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 88, 0,294 г) і карбонату калію (0,155 г) в метанолі (5 мл) і воді (0,5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Суміш концентрували in vacuo, а залишок розтерли з 10 % метанолу в ДХМ і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-40 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(азетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,216 г) у вигляді блідо-жовтої пінистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: δ: 7,94 (1H, dd), 7,54 (1H, dd), 7,27 (1H, d), 7,09 (1H, dt), 6,99 (1H, d), 4,87 (1H, m), 4,32 (3H, m), 4,12 (2H, t), 3,78 (1H, m), 3,73 (3H, s), 1,94 (1H, m), 1,73 (1H, m), 0,99 (2H, m).

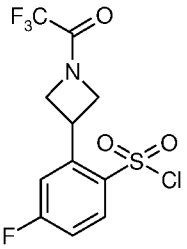
Проміжна сполука 88: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-іл]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00434] Розчин метилу 4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-іл]бензолсульфонілхлориду (Проміжна сполука 89, 0,192 г) і метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,122 г) в піридині (1 мл) і ДХМ (3 мл) залишили стояти при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розвели ДХМ, промили 1 М хлороводневою кислотою і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-30 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-{4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-іл]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,294 г) у вигляді безбарвної смолянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,99 (1H, br, s), 7,99 (1H, m), 7,81 (2H, m), 7,06 (2H, m), 4,68 (2H, m), 4,41 (1H, m), 4,34 (1H, d), 4,19 (1H, m), 4,08 (1H, m), 3,79 (1H, m), 3,72 (3H, s), 1,94 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,02 (2H, m).

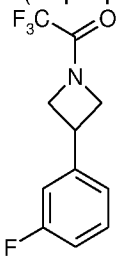
Проміжна сполука 89: 4-Фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)-азетидин-3-іл]бензолсульфонілхлорид



[00435] Хлорсульфонову кислоту (5 мл) додали до 2,2,2-трифтор-1-[3-(3-фторфеніл)азетидин-1-іл]етанону (Проміжна сполука 90, 1,15 г) при перемішуванні і охолодженні на льоду. Суміш перемішували протягом 1 години, потім обережно вилили в суміш льоду і етилацетату. Органічний шар промили водою і концентрували in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-20 %, для одержання 4-фтор-2-[1-(2,2,2-трифторацетил)азетидин-3-іл]бензолсульфонілхлориду (0,910 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,22 (1H, m), 7,51 (1H, dd), 7,26 (1H, m), 4,95 (2H, m), 4,70 (1H, t), 4,42 (1H, m), 4,31 (1H, m).

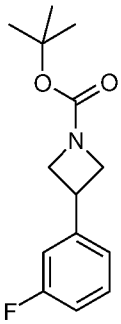
Проміжна сполука 90: 2,2,2-Трифтор-1-[3-(3-фторфеніл)азетидин-1-іл]етанон



[00436] Розчин трет-Бутилу 3-(3-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 92, 2,51 г) в трифтороцтовій кислоті (15 мл) і ДХМ (15 мл) залишили стояти при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш концентрували in vacuo, а залишок перегнали азеотропною перегонкою з толуолом. Залишок розчинили в ДХМ (15 мл) і піридинін (5 мл) і додали трифтороцтовий ангідрид (3,15 г). Суміш залишили стояти при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім промили 1 М хлороводневою кислотою і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-20 %, для одержання 2,2,2-трифтор-1-[3-(3-фторфеніл)азетидин-1-іл]етанону (2,31 г) у вигляді світло-коричневої маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,36 (1H, m), 7,10 (1H, d), 7,02 (2H, m), 4,81 (1H, t), 4,57 (1H, t), 4,44 (1H, dd), 4,20 (1H, dd), 3,96 (1H, m).

Проміжна сполука 91: трет-Бутилу 3-(3-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилат

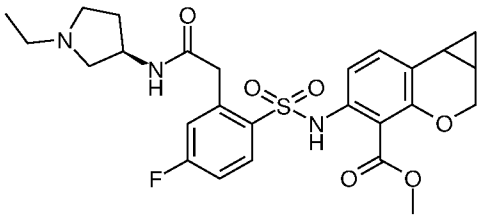


[00437] Розчин 1,2-диброметану (0,30 г) в безводному ДМФ (25 мл) перемішували з цинковим пилом (1,39 г) при 70 °С протягом 10 хвилин, потім охолодили до кімнатної температури і додали хлортриметилсилан (0,155 г). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Додали трет-Бутилу 3-йодазетидин-1-карбоксилат (5 г) і продовжували перемішування при 40 °С протягом 45 хвилин, потім додали розчин 3-фторйодбензолу (4,08 г), тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (0,325 г) і тріс(2-фурил)фосфіну (0,165 г) в ДМФ (15 мл) і перемішували суміш при 70 °С протягом 3 годин. Після охолодження суміш розвели водою і етилацетатом і відфільтрували через целіт. Органічний шар двічі промили водою, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і

циклогексану з градієнтом 0-10 %. Неочищений продукт додатково очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ і циклогексану з градієнтом 0-100 %, для одержання трет-Бутилу 3-(3-фторфеніл)азетидин-1-карбоксилату (2,52 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,32 (1H, m), 6,90-7,11 (3H, m), 4,34 (2H, t), 3,95 (2H, dd), 3,72 (1H, m), 1,48 (9H, s).

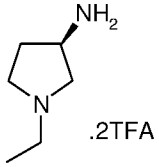
Проміжна сполука 92: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00438] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 80, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-карбоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 83) і (R)-1-етилпіролідин-3-іламіну дифтороцтовокислої солі (Проміжна сполука 93), у вигляді світло-коричневої пінистої речовини.

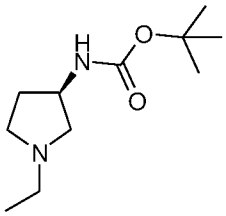
ЖХМС (Спосіб E), час утримування 2,57 (M+H) 532.

Проміжна сполука 93: (R)-1-Етилпіролідин-3-іламіну дифтороцтовокисла сіль



[00439] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 81, виходячи з трет-Бутилу ((R)-1-етилпіролідин-3-іл)карбамату, у вигляді світло-коричневої смолянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

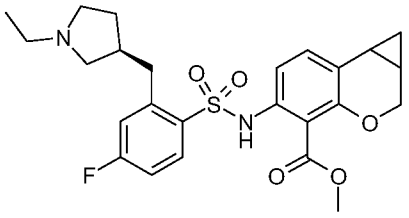
Проміжна сполука 94: трет-Бутилу ((R)-1-етилпіролідин-3-іл)карбамат



[00440] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 82, виходячи з трет-бутилу (R)-піролідин-3-іл-карбамату і йодетану, у вигляді смолянистої речовини світлого кольору.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 5,09 (2H, br, s), 4,25 (1H, br, s), 3,08 (1H, br, s), 2,82 (2H, br, m), 2,69 (2H, br, q), 2,52 (1H, br, q), 2,35 (1H, m), 1,44 (9H, s), 1,21 (3H, t).

Проміжна сполука 95: метилу (1aS, 7bR)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

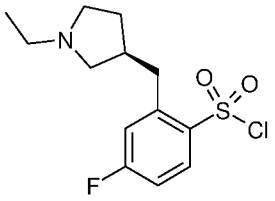


[00441] Розчин метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,257 г) в ДХМ (10 мл) і піридині (5 мл) обробили розчином 2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлориду (Проміжна сполука 96, 0,36 г) в ДХМ (10 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Одержану суміш випарили до сухого залишку, а залишок повторно розчинили в ДХМ, промили водою, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-10 %, потім

промили 100 % метанолом для одержання метилу (1aS, 7bR)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,13 г) у вигляді смолянистої речовини.

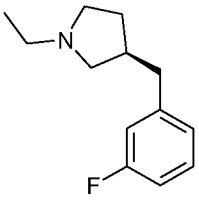
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,88 (1H, br t), 7,23 (1H, d), 7,13(1H, br d), 6,98 (2H, m), 4,33 (1H, d), 3,79 (1H, d), 3,77 (3H, s), 3,20-2,90 (6H, m) 2,24 (1H, br s), 2,04-1,18 (3H, br s), 1,93 (2H, dt), 1,74 (1H, q), 1,45 (3H, t), 1,02 (2H, m).

Проміжна сполука 96: 2-((R)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлорид



[00442] Розчин (R)-1-етил-3-(3-фторбензил)піролідину (Проміжна сполука 97, 0,24 г) в ДХЕ (1,2 мл) обережно додали до хлорсульфонової кислоти і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш обережно вилили в льодяну воду і екстрагували ДХМ, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлориду (0,36 г) у вигляді маслянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

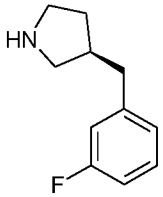
Проміжна сполука 97: (R)-1-Етил-3-(3-фторбензил)піролідин



[00443] Етилбромід (0,22 г) додали до суспензії 3-(R)-(3-фторбензил)піролідину (Проміжна сполука 98, 0,36 г) і карбонату калію (0,55 г) в ацетонітрилі і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Суміш розвели етилацетатом, відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок розтерли з ДХМ, розчинник декантували і випарили до сухого залишку для одержання (R)-1-етил-3-(3-фторбензил)піролідину (0,24 г) у вигляді маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, m), 6,95 (1H, d), 6,88 (2H, m), 2,73-2,60 (4H, m), 2,52-2,38 (4H, m), 2,17 (1H, dd), 1,97 (1H, m), 1,49 (1H, m), 1,09 (3H, t).

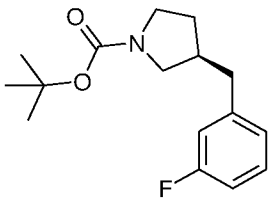
Проміжна сполука 98: 3-(R)-(3-Фторбензил)піролідин



[00444] Трифтороцтову кислоту (10 мл) додали до розчину трет-бутилу (R)-3-(3-фторбензил)-піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 99, 0,515 г) в ДХМ (10 мл) і перемішували суміш протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок розділили між ДХМ і насиченим водним розчином $NaHCO_3$. Органічний екстракт відділили, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 3-(R)-(3-фторбензил)піролідину (0,402 г) у вигляді маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,30-7,23 (2H, m), 6,94 (1H, d), 6,88 (1H, dt), 3,45-3,16 (3H, br m), 2,90 (1H, m), 2,76 (2H, d), 2,63 (1H, m), 2,12 (1H, m), 1,74 (1H, m).

Проміжна сполука 99: трет-Бутилу (R)-3-(3-фторбензил)піролідин-1-карбоксилат

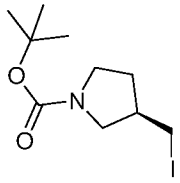


[00445] Йодид нікелю (0,147 г), транс-2-аміноциклогексанолу HCl сіль (0,74 г), 3-

фторбензолборонову кислоту (0,78 г) і гексаметилдисилазид натрію (0,208 г) помістили в закриту пробірку, дегазували, і продули аргоном. Додали ізопропанол (8 мл) і перемішували суміш при 40 °С протягом 5 хвилин. Додали розчин трет-бутилу (R)-3-йодметилпіролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 100, 1,44 г) в ізопропанолі (8 мл) і перемішували, нагрівали суміш при 70 °С протягом ночі. Після охолодження суміш розвели етилацетатом, відфільтрували через Целіт, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-60 %, для одержання трет-Бутилу (R)-3-(3-фторбензил)піролідин-1-карбоксилату (0,515 г) у вигляді маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,27-7,21 (2H, m), 6,95-6,84 (2H, m), 3,46 (2H, m), 3,26 (1H, m), 2,98 (1H, dd), 2,67 (2H, m), 2,40 (1H, m), 1,92 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,46 (9H, s).

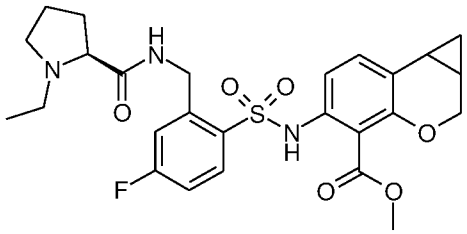
Проміжна сполука 100: трет-Бутилу (R)-3-йодметилпіролідин-1-карбоксилат



[00446] Йод (1,91 г) частинами додали до енергійно пермішуваної, охолодженої на льоду суспензії імідазолу (0,681 г) і трифенілфосфіну (1,97 г) в діетиловому ефірі (12 мл). Потім суміш перемішували протягом 10 хвилин, потім по краплині додали розчин трет-бутилу (R)-3-гідроксиметилпіролідин-1-карбоксилату (1 г) в діоксані (6 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розвели діетиловим ефіром і відфільтрували. Тверду речовину промили діетиловим ефіром, а об'єднаний фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану з градієнтом 0-20 %, для одержання трет-бутилу (R)-3-йодметилпіролідин-1-карбоксилату (1,44 г) у вигляді маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,64-3,46 (2H, m), 3,33 (1H, m), 3,19 (2H, d), 3,02 (1H, dd), 2,49 (1H, m), 2,07 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,46 (9H, s).

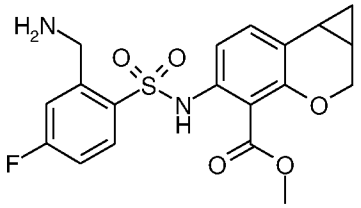
Проміжна сполука 101: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламінометил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00447] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-амінометил-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 102, 0,515 г), HATU (0,483 г), (S)-N-етилпіролідин-2-карбонової кислоти (Проміжна сполука 106, 0,182 г) і N, N-ди-ізопропіл-N-етиламіну (0,328 г) в сухому ДМФ (25 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували під вакуумом, а залишок розвели водою і екстрагували етилацетатом, промили водою, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 1-2 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламінометил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,505 г) у вигляді склоподібної твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,2-8,9 (1H, br s), 7,82 (2H, m), 7,24 (2H, m), 7,00 (1H, dt), 6,95 (1H, dd), 4,75 (2H, m), 4,33 (1H, d), 3,99 (1H, br s), 3,79 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,67 (1H, m), 3,15-2,87 (3H, m), 2,48 (1H, m), 2,02 (2H, m), 1,93 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,20 (3H, m), 1,02 (2H, m).

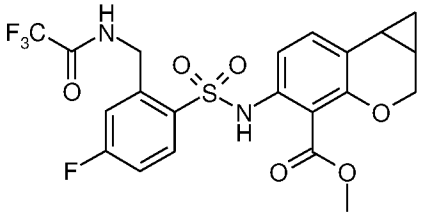
Проміжна сполука 102: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-(амінометил)-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00448] Розчин карбонату калію (2,1 г) в воді додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-трифторацетиламінометил)бензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 103, 1,53 г) в метанолі (50 мл), і одержану суміш перемішували і нагрівали при 45 °C протягом 4 годин. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок розвели водою і наситили сіллю. Одержану тверду речовину зібрали фільтрацією, промили водою і етилацетатом, потім висушили під вакуумом при 50 °C для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-амінометил)-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (1,06 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 8,52 (1H, br s), 7,99 (1H, dd), 7,32 (2H, m), 6,89 (1H, d), 6,74 (1H, d), 4,32 (2H, s), 4,17 (1H, d), 3,70 (3H, s), 3,64 (1H, d), 1,82 (1H, m), 1,65 (1H, m), 0,89 (1H, m), 0,61 (1H, m).

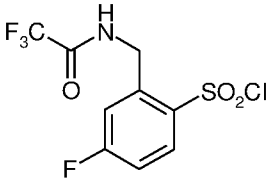
Проміжна сполука 103: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-трифторацетиламінометил) бензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00449] Метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (Проміжна сполука 42, 0,972 г) додали до розчину 4-фтор-2-(трифторацетиламінометил)бензолсульфонілхлориду (Проміжна сполука 104, 1,53 г) в ДХМ (25 мл) і піридині (6 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розвели ДХМ, промили водою, HCl (1 М), водою, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану, з градієнтом 5-30 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-трифторацетиламінометил)-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (1,76 г) у вигляді склоподібної пінистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,04 (1H, br s), 7,83 (1H, dd), 7,49 (1H, br t), 7,30 (1H, dd), 7,29 (1H, d), 7,09 (1H, d), 7,06 (1H, dt), 4,61 (2H, d), 4,34 (1H, d), 3,78 (1H, dd), 3,73 (3H, s), 1,95 (1H, m), 1,75 (1H, m), 1,04 (2H, m).

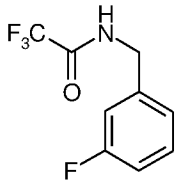
Проміжна сполука 104: 4-Фтор-2-(трифторацетиламінометил)бензолсульфонілхлорид



[00450] 3-Фтор-N-трифторацетилбензиламін (Проміжна сполука 105, 1,11 г) частинами додали до хлорсульфонової кислоти (5 мл), перемішуючи і охолоджуючи на льодяній бані. Після завершення додавання льодяну баню прибрали, а суміш залишили нагріватись до комнатной температури, потім нагрівали до 70 °C протягом 3 годин. Після охолодження суміш повільно додали до льоду, і одержану суспензію екстрагували етилацетатом, промили водою, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 4-фтор-2-(трифторацетиламінометил)бензолсульфонілхлориду (1,53 г) у вигляді коричневої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,18 (1H, dd), 7,47 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,18 (1H, br s), 4,92 (2H, d).

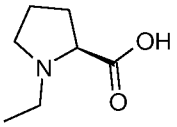
Проміжна сполука 105: 3-Фтор-N-трифторацетилбензиламін



[00451] Трифтороцтовий ангідрид (5,05 г) по краплині додали до охолодженого на льоду розчину 3-фторбензиламіну (2,5 г) і триетиламіну (2,22 г) в етилацетаті (75 мл), підтримуючи температуру нижче 10 °С. Суміш перемішували при -0-5 °С протягом 1 години, потім залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Додали воду і розділили шари. Органічний шар промили водою, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 3-фтор-N-трифторацетилбензиламіну (4,58 г) у вигляді маслянистої речовини, яка кристалізувалась при стоянні в білу тверду речовину.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,34 (1H, m), 7,03 (3H, m), 6,72 (1H, br s), 4,53 (2H, d).

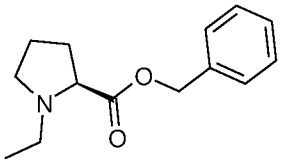
Проміжна сполука 106: (S)-N-Етилпіролідин-2-карбонова кислота



[00452] Паладій на вуглеці (10 %, 0,2 г) додали до розчину бензилу (S)-N-етилпіролідин-2-карбоксилату (Проміжна сполука 107, 0,603 г) в атмосфері азоту. Потім суміш гідрогенували під тиском 4 бар протягом 3 годин. Суміш відфільтрували через Целіт, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання (S)-N-етилпіролідин-2-карбонової кислоти (0,378 г) у вигляді смолянистої твердої речовини кольору соломи.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 4,01 (1H, m), 3,78 (1H, m), 3,31 (1H, m), 3,18 (1H, m), 2,87 (1H, m), 2,38 (1H, m), 2,27 (1H, m), 2,02 (2H m), 1,39 (3H, t).

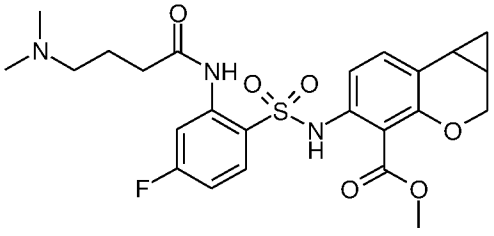
Проміжна сполука 107: Бензилу (S)-N-етилпіролідин-2-карбоксилату гідрохлорид



[00453] Йодетан (1,34 г) додали до суміші бензилу (S)-піролідин-2-карбоксилату (1,0 г) і карбонату калію (1,77 г) в сухому ДМФ (7 мл), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Суміш розвели водою, екстрагували етилацетатом, промили водою, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану з градієнтом 10-20 %, для одержання бензилу (S)-N-етилпіролідин-2-карбоксилату (0,643 г) у вигляді маслянистої речовини блідо-солом'яного кольору.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,17 (2H, s), 3,19 (2H, m), 2,74 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,34 (1H, m), 2,12 (1H, m) 1,93 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,10 (3H, t).

Проміжна сполука 108: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутириламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат

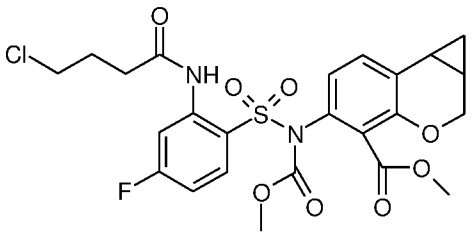


[00454] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-(4-хлорбутириламіно)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 109, 0,15 г) і диметиламіну (30 % водний розчин, 5 мл) в ацетонітрилі (10 мл) перемішували і нагрівали при 40 °С протягом 10 годин. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок екстрагували сумішшю етилацетату і ТГФ (50 %), висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили тонкошаровою хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ (10 %), для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутириламіно)-4-

фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,14 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,24 (M+H) 506.

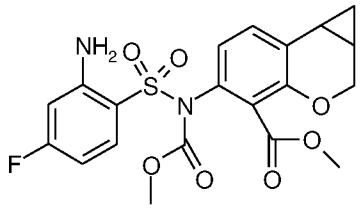
Проміжна сполука 109: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-(4-хлорбутириламіно)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00455] 4-Хлорбутирилхлорид (3,0 г) додали до перемішаного, охолодженого розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(метоксикарбоніл)-N-(2-аміно-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 110, 0,135 г) і триетиламіну (1,0 г) в ТГФ (10 мл) при 0 °C. Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додали насичений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагували суміш етилацетатом, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру, з градієнтом 20-25 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[метоксикарбоніл]-N-[2-(4-хлорбутириламіно)-4-фторбензолсульфоніл]аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,15 г)) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,72 (M+H) 555.

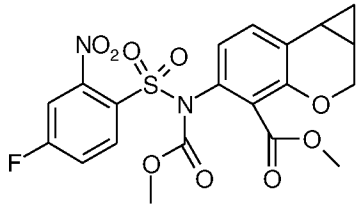
Проміжна сполука 110: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(метоксикарбоніл)-N-(2-аміно-4-фторбензолсульфоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00456] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(метоксикарбоніл)-N-(4-фтор-2-нітробензолсульфоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 111, 0,2 г), цинку (0,54 г) і оцтової кислоти (0,5 г) в етанолі (20 мл) перемішували і нагрівали з дефлегматором протягом 1 години. Після охолодження тверду речовину відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок обробили насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру з градієнтом 30-50 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(метоксикарбоніл)-N-(2-аміно-4-фторбензолсульфоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,15 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,74 (1H, m), 7,36 (1H, d), 6,95 (1H, d), 6,47 (1H, m), 6,39 (1H, d), 5,37 (2H, m), 4,42 (1H, m), 3,91 (1H, d), 3,74 (3H, 2s), 3,70 (3H, 2s), 2,06 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,28 (1H, m), 1,15 (1H, m).

Проміжна сполука 111: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(метоксикарбоніл)-N-(4-фтор-2-нітробензолсульфоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

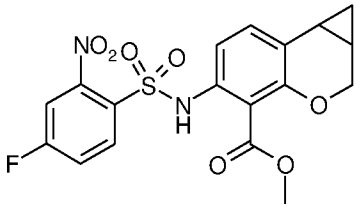


[00457] Розчин метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-нітробензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 112, 0,25 г) в ТГФ (10 мл) по

краплині додали при перемішуванні до охолодженої суспензії гідриду натрію (0,1 г) в ТГФ (5 мл) при 0 °С. Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. По краплині додали метилхлорформіат (0,3 г) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Додали насичений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагували суміш етилацетатом, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(метоксикарбоніл)-N-(4-фтор-2-нітробензолсульфоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,2 г) у вигляді білої твердої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,58 (M+H) 481.

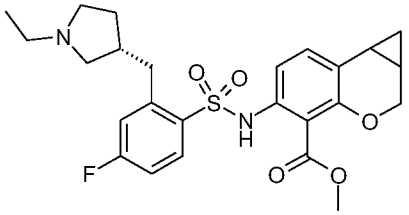
Проміжна сполука 112: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-нітробензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00458] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,1 г), 4-фтор-2-нітробензолсульфонілхлориду (0,115 г) і піридину (2 мл) в ДХМ (5 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували під вакуумом, а залишок розділили між етилацетатом і водою. Органічний шар висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру (20 %), для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-нітробензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,11 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,56 (1H, br s), 7,92 (1H, m), 7,55 (1H, dd), 7,31 (2H, m), 7,24 (1H, m), 4,34 (1H, d), 3,85 (3H, s), 3,82 (1H, d), 1,98 (1H, m), 1,74 (1H, m), 1,08 (2H, m).

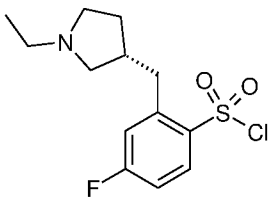
Проміжна сполука 113: метилу (1aS, 7bR)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00459] Розчин метилу 5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,19 г) в ДХМ (10 мл) в піридині (3,5 мл) обробили розчином 2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлориду (Проміжна сполука 114, 0,26 г) в ДХМ (5 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 40 °С протягом 1 години. Одержану суміш випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ і метанолу, з градієнтом 0-25 %, потім промили 100 % метанолом для одержання метилу (1aS, 7bR)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,107 г) у вигляді смолянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб A), час утримування 2,29 (M+H) 489.

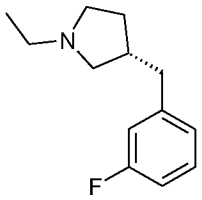
Проміжна сполука 114: 2-((S)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлорид



[00460] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 96, виходячи з (S)-1-етил-3-(3-фторбензил)піролідину (Проміжна сполука 115).

ЖХМС (Спосіб A), час утримування 1,95 (M+H) 308.

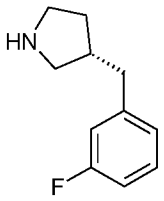
Проміжна сполука 115: (S)-1-Етил-3-(3-фторбензил)піролідин



[00461] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 97, виходячи з 3-(S)-(3-фторбензил)піролідину (Проміжна сполука 116).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, m), 6,95 (1H, d), 6,88 (2H, m), 2,81-2,62 (4H, br m), 2,61-2,39 (4H, br m), 2,21 (1H, br s), 1,99 (1H, m), 1,52 (1H, m), 1,11 (3H, t).

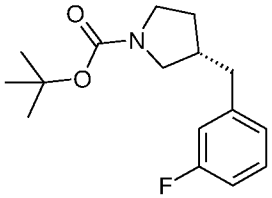
Проміжна сполука 116: 3-(S)-(3-Фторбензил)-піролідин



[00462] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 98, виходячи з трет-Бутилу (S)-3-(3-фторбензил)-піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 117).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,27 (1H, m), 6,96-6,84 (3H, m), 3,32 (1H, m), 3,25 (1H, dd), 3,16 (1H, m), 2,83 (1H, m), 2,73 (2H, d), 2,58 (1H, m), 2,08 (1H, m), 1,68 (1H, m).

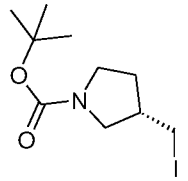
Проміжна сполука 117: трет-Бутилу (S)-3-(3-фторбензил)-піролідин-1-карбоксилат



[00463] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 99, виходячи з трет-Бутилу (S)-3-йодметилпіролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 118).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,27 (1H, m), 6,97-6,83 (3H, m), 3,46 (2H, m), 3,25 (1H, m), 2,98 (1H, m), 2,67 (2H, m), 2,40 (1H, m), 1,91 (1H, m), 1,58 (1H, m), 1,45 (9H, s).

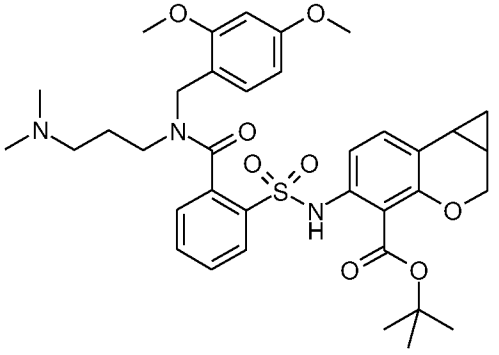
Проміжна сполука 118: трет-Бутилу (S)-3-йодметилпіролідин-1-карбоксилат



[00464] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 100, виходячи з трет-бутилу (S)-3-гідроксиметилпіролідин-1-карбоксилату.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,59 (1H, dd), 3,51 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,19 (2H, d), 3,02 (1H, dd), 2,49 (1H, m), 2,07 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,46 (9H, s).

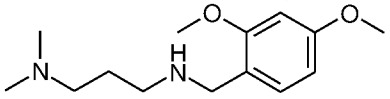
Проміжна сполука 119: трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00465] Розчин N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламінопропіл)аміну (Проміжна сполука 120, 0,179 г) в ДХМ (2 мл) по краплині додали при перемішуванні до охолодженого розчину 2-хлорсульфонілбензоїлхлориду (Проміжна сполука 121, 0,17 г) в ДХМ (20 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 1 години, потім додали розчин трет-бутилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 122, 0,185 г) в ДХМ (2 мл). Одержану суміш перемішували і нагрівали при 30-35 °С протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок очистили ВЕРХ (С18) для одержання трет-бутилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламінопропіл)карбамоїл]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,03 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

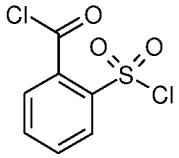
ЖХМС (Спосіб D), час утримування 3,16 (M+H) 680.

Проміжна сполука 120: N-(2,4-Диметоксибензил)-N-(3-диметиламінопропіл)амін



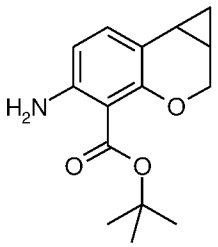
[00466] Суміш 3-диметиламінопропіламіну (3,06 г), 2,4-диметоксибензальдегіду (6,0 г) і триацетоксиборгідриду натрію (9,54 г) в метанолі (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 10 годин. Суміш концентрували під вакуумом, а залишок розчинили в етилацетаті і промили водою і насиченим сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання N-(2,4-диметоксибензил)-N-(3-диметиламінопропіл)аміну (7,2 г) у вигляді коричневої маслянистої речовини, яку використовували напряму, без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 121: 2-Хлорсульфонілбензоїлхлорид



[00467] Суміш 1,1-диоксо-1H-1лямбда*6*бензо[c][1,2]оксатіол-3-ону (4,5 г) і пентахлориду фосфору (15 г) перемішували і нагрівали при 60о С протягом ночі. Після охолодження додали суміш льоду і води, і екстрагували розчин ДХМ, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 2-хлорсульфонілбензоїлхлориду (5 г) у вигляді жовтої твердої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

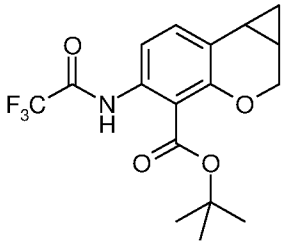
Проміжна сполука 122: трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00468] Боргідрид натрію (0,32 г) частинами додали до перемішаного розчину трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-5-(трифторацетиламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 123, 0,5 г) в етанолі (20 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім концентрували під вакуумом. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру з градієнтом 2-4 %, для одержання трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,2 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,04 (1H, d), 6,25 (1H, d), 4,57 (2H, br s), 4,32 (1H, d), 3,87 (1H, d), 1,86 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,60 (9H, s), 0,95 (2H, m).

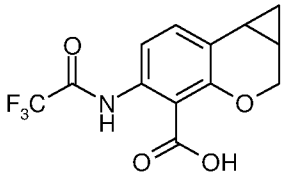
Проміжна сполука 123: трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-5-(трифторацетиламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00469] Суміш (1aRS, 7bSR)-5-(трифторацетиламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 124, 0,97 г), DMAP (0,2 г), дициклогексилкарбодиаміду (1,33 г) і ди-трет-бутилдикарбонату (3,51 г) в трет-бутанолі (20 мл) перемішували і нагрівали з дефлегматором протягом 7 годин. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру (2 %), для одержання трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-5-(трифторацетиламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,5 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 10,47 (1H, br s), 7,89 (1H, d), 7,34 (1H, d), 4,39 (1H, d), 3,88 (1H, d), 2,02 (1H, m), 1,77 (1H, m), 1,60 (9H, s), 1,09 (2H, m).

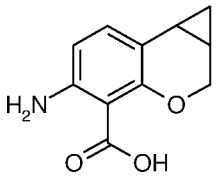
Проміжна сполука 124: (1aRS, 7bSR)-5-(Трифторацетиламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота



[00470] Трифтороцтовий ангідрид (2,98 г) по краплині додали до перемішаного, охолодженого розчину (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (Проміжна сполука 125, 0,97 г) і триетиламіну (2,39 г) в ТГФ (20 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали воду і екстрагували суміш етилацетатом, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру (2 %), для одержання (1aRS, 7bSR)-5-(трифторацетиламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,97 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,92 (1H, d), 7,28 (1H, d), 4,54 (1H, d), 3,94 (1H, d), 2,27 (1H, m), 2,02 (1H, m), 1,21 (1H, m), 0,95 (1H, m).

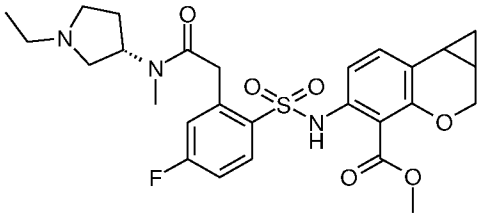
Проміжна сполука 125: (1aRS, 7bSR)-5-Аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота



[00471] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 1,0 г) і гідроксиду літію моногідрату (0,96 г) в діоксані (16 мл) і воді (14 мл) перемішували і нагрівали при 90 °C протягом 1 години. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок розвели водою і нейтралізували до pH 7 мурашиною кислотою. Потім суміш екстрагували етилацетатом, висушили (Na2SO4) і відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонової кислоти (0,97 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 2,13 (M+H) 206.

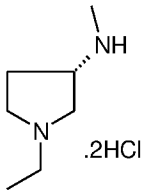
Проміжна сполука 126: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00472] EDAC (0,058 г) додали до перемішаного розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-карбоксимтели-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 83, 0,109 г) в ДХМ (3 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додали розчин N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метиламіну дигідрохлориду (Проміжна сполука 127, 0,102 г) і триетиламіну (0,151 г) в ДХМ (3 мл) і перемішували суміш протягом 17 годин. Суміш упарили in vacuo, а залишок розчинили в діоксані (4 мл) і нагрівали суміш при 75 °C протягом 20 годин. Після охолодження суміш розвели ДХМ і водою і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат упарили in vacuo, а залишок об'єднали з продуктом такої ж реакції, виконаної раніше. Матеріал очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-50 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((S)-1-етилпіролідин-3-іл)метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,48 г) у вигляді світло-коричневої пінистої речовини.

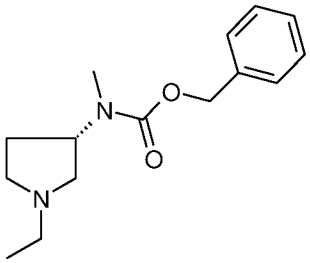
ЖХМС (Спосіб E), час утримування 2,65 (M+H) 546.

Проміжна сполука 127: N-((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)-N-метиламіну дигідрохлорид



[00473] Суміш бензилу N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамату (Проміжна сполука 128, 0,682 г) і 10 % паладію на вуглеці (0,10 г) в етанолі (20 мл) перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню протягом 3 годин. Суміш відфільтрували і додали концентровану хлороводневу кислоту (2 мл). Розчин упарили in vacuo, потім повторно розчинили в суміші толуолу і етанолу, потім повторно упарили для одержання N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метиламіну дигідрохлориду (0,531 г) у вигляді в'язкої маслянистої речовини світлого кольору, яку використовували без додаткового визначення характеристк.

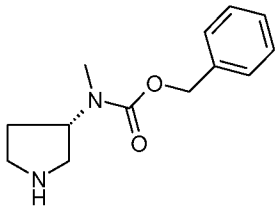
Проміжна сполука 128: Бензилу N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамат



[00474] Суміш бензилу N-метил-(S)-піролідин-3-ілкарбамату (Проміжна сполука 129, 1,28 г), йодетану (0,853 г) і карбонату калію (1,51 г) в ацетонітрилі (12 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш упарили in vacuo, а залишок підлужили 5 М розчином гідроксиду натрію і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-30 %, для одержання бензилу N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамату (0,686 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7.35 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,84 (1H, br, s), 2,91 (3H, s), 2,30-2,82 (6H, m), 2,12 (1H, br, m), 1,79 (1H, m), 1,10 (3H, t).

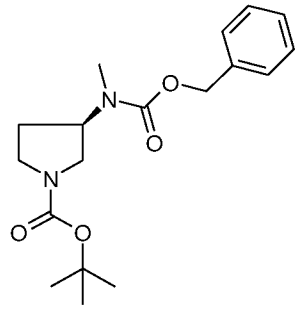
Проміжна сполука 129: Бензилу N-метил-(S)-піролідин-3-ілкарбамат



[00475] Розчин трет-Бутилу (S)-3-(N-бензилоксикарбоніл-N-метиламіно)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 130, 1,81 г) в трифтороцтовій кислоті (8 мл) і ДХМ (8 мл) залишили стояти при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Одержану суміш концентрували in vacuo, а залишок розчинили в ДХМ і насиченому сольовому розчині, підлужили 2 М гідроксидом натрію і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат концентрували in vacuo для одержання бензилу N-метил-(S)-піролідин-3-ілкарбамату (1,46 г) у вигляді маслянистої речовини світлого кольору.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,68 (1H, br, m), 3,08 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,76-2,95 (3H, m), 2,01 (1H, m), 1,75 (1H, m).

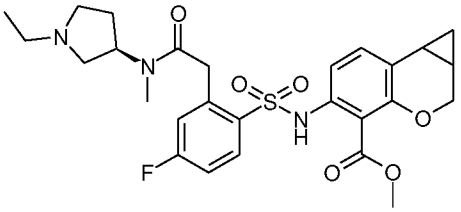
Проміжна сполука 130: трет-Бутилу (S)-3-(N-бензилоксикарбоніл-N-метиламіно)піролідин-1-карбоксилат



[00476] Гідрид натрію (60 % дисперсія в маслі, 0,32 г) додали до перемішаного розчину трет-Бутилу (S)-3-бензилоксикарбоніламінопіролідин-1-карбоксилату (одержаного згідно з публікацією Cheng et al, WO2007 142585, 1,73 г) в ТГФ (20 мл) і перемішували суміш протягом 15 хвилин. Додали йодметан (1,85 г) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1 години. Обережно додали метанол, щоб зруйнувати надмір гідриду натрію, потім додали етилацетат і воду, а органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo для одержання трет-Бутилу (S)-3-(N-бензилоксикарбоніл-N-метиламіно)піролідин-1-карбоксилату (1,66 г) у вигляді маслянистої речовини блідого кольору.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,36 (5H, m), 5,15 (2H, s), 4,79 (1H, br, s), 3,54 (2H, br, m), 3,11-3,38 (2H, br, m), 2,86 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,46 (9H, s).

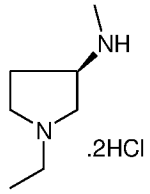
Проміжна сполука 131: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00477] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 126, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-карбоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 83) і N-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метиламіну дигідрохлориду (Проміжна сполука 132), у вигляді світло-коричневої пінистої речовини.

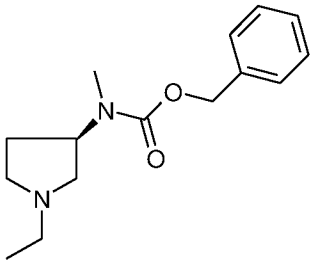
ЖХМС (Спосіб E), час утримування 2,63 (M+H) 546

Проміжна сполука 132: N-((R)-1-Етилпіролідин-3-іл)-N-метиламіну дигідрохлорид



[00478] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 127, виходячи з бензилу N-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамату (Проміжна сполука 133), у вигляді в'язкої маслянистої речовини світлого кольору, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

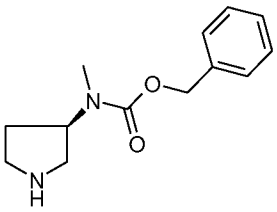
Проміжна сполука 133: Бензилу N-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамат



[00479] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 128, виходячи з бензилу N-метил-(R)-піролідин-3-ілкарбамату (що містить місточкові або конденсовані кільця Проміжної сполуки 134) і йодетану, у вигляді маслянистої речовини світлого кольору.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,13 (2H, s), 4,84 (1H, br, s), 2,91 (3H, s), 2,30-2,87 (6H, m), 2,12 (1H, br, m), 1,80 (1H, m), 1,10 (3H, t).

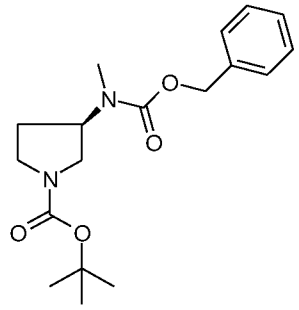
Проміжна сполука 134: Бензилу N-метил-(R)-піролідин-3-ілкарбамат



[00480] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 129, виходячи з трет-Бутилу (R)-3-(N-бензилоксикарбоніл-N-метиламіно)-піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 135), у вигляді маслянистої речовини блідого кольору.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,14 (2H, s), 4,79 (1H, br, s), 3,08 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,76-2,95 (3H, m), 2,01 (1H, m), 1,75 (1H, m).

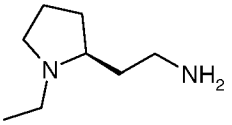
Проміжна сполука 135: трет-Бутилу (R)-3-(N-бензилоксикарбоніл-N-метиламіно)піролідин-1-карбоксилат



[00481] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 130, виходячи з трет-Бутилу (R)-3-бензилоксикарбоніламінопіролідин-1-карбоксилату (одержаного згідно з публікацією Zhou et al, US 2008 0293771) і йодметану, у вигляді маслянистої речовини блідого кольору.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,35 (5H, m), 5,15 (2H, s), 4,69 (1H, br, s), 3,54 (2H, br, m), 3,11-3,38 (2H, br, m), 2,86 (3H, s), 1,98 (2H, m), 1,46 (9H, s).

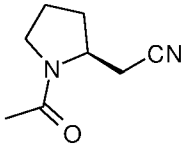
Проміжна сполука 136: 2((S)-1-Етилпіролідин-2-іл)етиламін



[00482] ((S)-1-Ацетилпіролідин-2-іл)ацетонітрил (Проміжна сполука 137, 1,0 г) частинами додали до перемішаного, охолодженого розчину алюмогідриду літію (0,36 г) в ТГФ (30 мл) в атмосфері азоту, підтримуючи температуру при 0 °C. Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури, потім нагрівали з дефлегматором протягом 2 годин. Після охолодження по краплині додали етанол (4 мл), а одержану тверду речовину відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 2((S)-1-етилпіролідин-2-іл)етиламіну (0,6 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

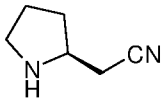
^{1}H ЯМР (D_2O) δ: 3,59 (1H, m), 3,37 (2H, m), 3,01 (4H, m), 2,24 (2H, m), 1,98 (3H, m), 1,65 (1H, m), 1,21 (3H, t).

Проміжна сполука 137: ((S)-1-Ацетилпіролідин-2-іл)ацетонітрил



[00483] Ацетилхлорид (8,6 г) по краплині додали до перемішаного, охолодженого розчину ((S)-піролідин-2-іл)ацетонітрилу гідрохлориду (Проміжна сполука 138, 8,0 г) і триетиламіну (16,5 г) в ДХМ (80 мл), підтримуючи температуру при 0 °C. Отриманий розчин перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Додали воду і розділили шари. Водний шар додатково екстрагували ДХМ, а об'єднані органічні шари промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили ВЕРХ (C18) для одержання ((S)-1-ацетилпіролідин-2-іл)ацетонітрилу (5,0 г) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, яку використовували напряму, без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 138: ((S)-Піролідин-2-іл)ацетонітрилу гідрохлорид

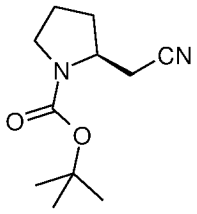


HCl

[00484] Розчин трет-Бутилу (S)-2-ціанометилпіролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 139, 13,0 г) в метанолі (130 мл) і концентрованій хлороводневій кислоті (13 мл) перемішували і нагрівали при 40 °C протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок розвели толуолом і повторно концентрували. Додали етанол (20 мл), а одержану тверду речовину зібрали фільтрацією і промили гексаном для одержання ((S)-піролідин-2-іл)ацетонітрилу гідрохлориду (8,0 г) у вигляді білої твердої речовини.

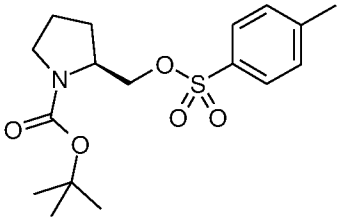
ЖХМС (Спосіб D), час утримування 0,50 (M+H) 111.

Проміжна сполука 139: трет-Бутилу (S)-2-ціанометилпіролідин-1-карбоксилат



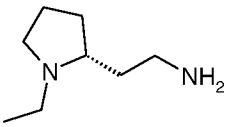
[00485] Ціанід натрію (8,2 г) додали до розчину трет-Бутилу (S)-2-(4-метилбензолсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 140, 29,6 г) в ДМСО (300 мл), і одержану суміш перемішували і нагрівали при 90 °C протягом 5,5 годин. Після охолодження суміш обробили насиченим водним розчином сульфату заліза (II) і перемішували суміш ще 5 годин, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру (5 %) для одержання трет-Бутилу (S)-2-ціанометилпіролідин-1-карбоксилату (13,0 г) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 140: трет-Бутилу (S)-2-(4-метилбензолсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилат



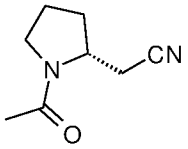
[00486] 4-Метилбензолсульфонілхлорид (22,7 г) частинами додали до перемішаного, охолодженого розчину трет-Бутилу (S)-2-гідроксіоксиметилпіролідин-1-карбоксилату (20,0 г) в піридині (70 мл), підтримуючи температуру при 0 °C. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували під вакуумом, а залишок розчинили в ДХМ і промили водою і насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання трет-Бутилу (S)-2-(4-метилбензолсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (34 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 141: 2-((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)етиламін



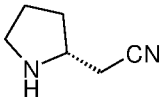
[00487] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 136, виходячи з ((S)-1-ацетилпіролідин-2-іл)ацетонітрилу (Проміжна сполука 142), і використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 142: ((R)-1-Ацетилпіролідин-2-іл)ацетонітрил



[00488] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 137, виходячи з ((R)-піролідин-2-іл)ацетонітрилу гідрохлориду (Проміжна сполука 143), і використовували без додаткового визначення характеристик.

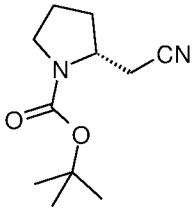
Проміжна сполука 143: ((R)-Піролідин-2-іл)ацетонітрилу гідрохлорид



HCl

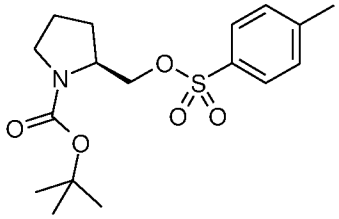
[00489] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 138, виходячи з трет-Бутилу (R)-2-ціанометилпіролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 144), і використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 144: трет-Бутилу (R)-2-ціанометилпіролідин-1-карбоксилат



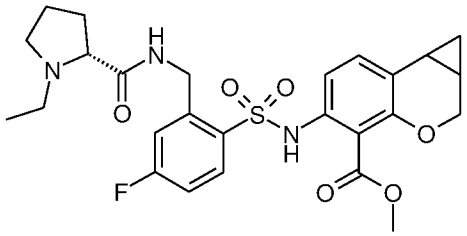
[00490] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 139, виходячи з трет-Бутилу (R)-2-(4-метилбензолсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 145), і використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 145: трет-Бутилу (R)-2-(4-метилбензолсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилат



[00491] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 140, виходячи з трет-Бутилу (R)-2-гідроксиметилпіролідин-1-карбоксилату, і використовували без додаткового визначення характеристик.

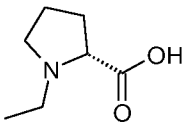
Проміжна сполука 146: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламіно]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00492] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 101, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-амінометил-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 102) і (R)-1-етилпіролідин-2-карбонової кислоти (Проміжна сполука 147), у вигляді твердої речовини.

ЖХМС (Спосіб B), час утримування 2,37 (M+H) 532

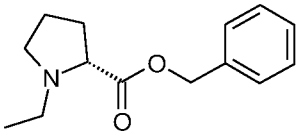
Проміжна сполука 147: (R)-1-Етилпіролідин-2-карбонова кислота



[00493] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 106, виходячи з трет-Бутилу (R)-1-етилпіролідин-2-карбоксилату (Проміжна сполука 148), у вигляді твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 3,99 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 3,37-3,23 (1H, m), 3,21-3,08 (1H, m), 2,84 (1H, dt), 2,45-2,21 (2H, m), 2,07-1,94 (2H, m), 1,39 (3H, t).

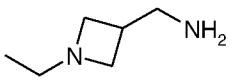
Проміжна сполука 148: Бензил (R)-1-етилпіролідин-2-карбоксилат



[00494] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 107, виходячи з бензил (R)-піролідин-2-карбоксилату, у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

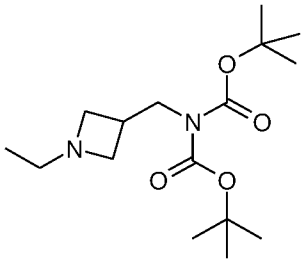
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,34 (5H, m), 5,17 (2H, s), 3,19 (2H, m), 2,75 (1H, m), 2,45 (1H, m), 2,33 (1H, m), 2,12 (1H, m), 1,93 (2H, m), 1,81 (1H, m), 1,09 (3H, t).

Проміжна сполука 149: (1-Етилазетидин-3-іл)метиламін



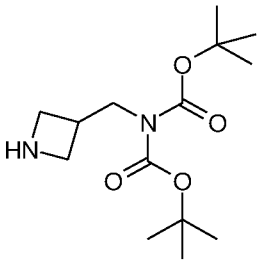
[00495] Розчин 3-[біс-(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-1-етилазетидину (Проміжна сполука 150, 0,83 г) в суміші метанолу (6 мл) і концентрованої хлороводневою кислоти (1 мл) перемішували і нагрівали при 50 °C протягом 3 годин. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок розчинили в ізопропанолі і обробили карбонатом калію (3 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин, потім тверду речовину відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання (1-етилазетидин-3-іл)метиламіну (0,18 г) у вигляді світлої в'язкої смолянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 150: 3-[біс-(трет-Бутоксикарбоніламіно)метил]-1-етилазетидин



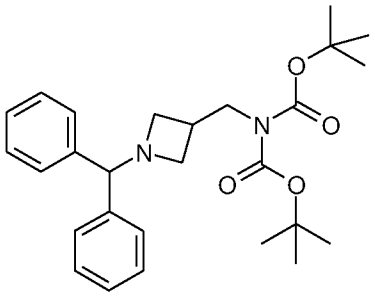
[00496] Суміш ацетальдегіду (1,5 г) і 3-[біс-(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]азетидину (Проміжна сполука 151, 1,0 г) в етанолі (20 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім додали 10 % паладій на вуглеці (0,3 г). Суміш перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Тверду речовину відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ (10 %), для одержання 3-[біс-(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-1-етилазетидину (0,83 г) у вигляді безбарвної рідини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 151: 3-[біс-(трет-Бутоксикарбоніламіно)метил]азетидин



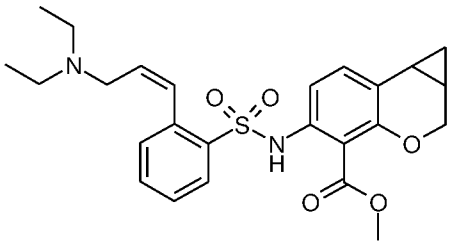
[00497] Суміш 3-[біс-(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-1-(дифенілметил)азетидину (Проміжна сполука 152, 6,4 г) і 10 % паладію на вуглеці (3 г) в етанолі (100 мл) і оцтовій кислоті (2 мл) перемішували в атмосфері водню протягом ночі. Тверду речовину відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок розчинили в етилацетаті і промили насиченим водним розчином карбонату натрію, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ (10 %), для одержання 3-[біс-(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]азетидину (4,0 г) у вигляді безбарвної рідини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 152: 3-[біс-(трет-Бутоксикарбоніламіно)метил]-1-(дифенілметил)-азетидин



[00498] Ди-трет-бутилдикарбонат (22 г) додали до розчину 1-(дифенілметил)азетидин-3-ілметиламіну (5 г), DMAP (0,5 г) і триетиламіну (12 г) в ТГФ (150 мл), а отриманий розчин перемішували і нагрівали при 60о С протягом 5 годин. Після охолодження суміш додали до насиченого сольового розчину і екстрагували етилацетатом, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру (10 %), для одержання 3-[біс-(трет-бутоксикарбоніламіно)метил]-1-(дифенілметил)азетидину (6,4 г) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

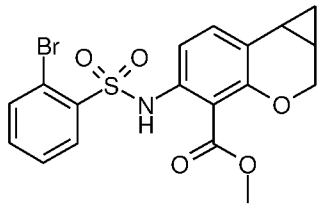
Проміжна сполука 153: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00499] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бромбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 154, 0,612 г), N, N-діетил-N-((Z)-1-трибутилстананілпроп-1-ен-3-іл)аміну (Проміжна сполука 11, 1,13 г), три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,041 г), тріс-(дибензиліденацетон)дипаладію (0,064 г) в діоксані (12 мл) і ДМСО (0,4 мл) дегазували, продули азотом, потім нагрівали при 100 °C протягом 1,5 годин. Після охолодження суміш розвели насиченим сольовим розчином і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-15 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,495 г) у вигляді твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,06 (1H, dd), 7,52 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,30 (1H, m), 7,14 (1H, d), 7,01 (1H, m), 6,86 (1H, d), 6,02 (1H, m), 4,33 (1H, d), 3,84 (3H, s), 3,77 (1H, d), 3,12 (2H, br s), 2,51 (4H, br s), 1,87 (1H, m), 1,70 (1H, m), 1,05-0,85 (8H, m).

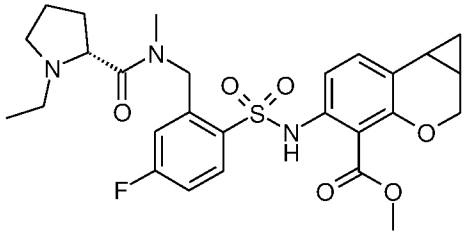
Проміжна сполука 154: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бромбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00500] 2-Бромбензолсульфонілхлорид (0,559 г) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[2,3-c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,40 г) в ДХМ (12 мл) і піридині (4 мл), а одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок розчинили в ДХМ і промили 2 Н HCl, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-35 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-бензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,612 г) в вигляді твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,85 (1H, s), 7,89 (1H, dd), 7,85 (1H, dd), 7,57-7,49 (2H, m), 7,26 (1H, d), 6,64 (1H, d), 4,27 (1H, d), 3,72 (1H, d), 3,66 (3H, s), 2,05-1,95 (1H, m), 1,86-1,76 (1H, m), 1,08-0,98 (1H, m), 0,84-0,76 (1H, m).

Проміжна сполука 155: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламінометил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат

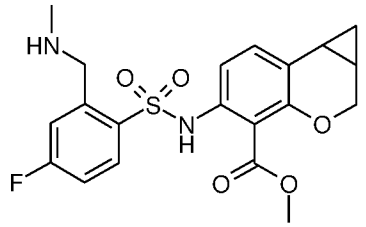


[00501] HATU (0,136 г) додали до суміші (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-метиламінометилбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 156, 0,150 г), (R)-1-етилпіролідин-2-карбонової кислоти (Проміжна сполука 147, 0,061 г) і N, N-диізопропіл-N-етиламіну (0,124 мл) в ДМФ (5 мл) і перемішували суміш протягом 3 днів при кімнатній температурі. Летючі речовини видалили in vacuo, а залишок екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічний шар промили водою (50 мл), насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до

сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-10 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл]метиламіно]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,177 г) у вигляді твердої речовини.

ЖХМС (Спосіб F), час утримування 2,33 (M+H) 546.

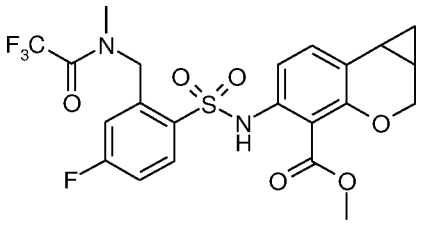
Проміжна сполука 156: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-метиламінометилбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00502] Розчин карбонату калію (0,345 г) в воді (2 мл) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)-амінометил]-бензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 157, 0,257 г) в метанолі (12 мл) і нагрівали суміш при 45 °C протягом 3 годин. Після охолодження летючі речовини видалили in vacuo, а залишок обробили водою (30 мл) і наситили хлоридом натрію, і екстрагували етилацетатом (50 мл). Органічний шар висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-метиламінометилбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,156 г) у вигляді твердої речовини.

ЖХМС (Спосіб B), час утримування 2,14 (M+H) 421.

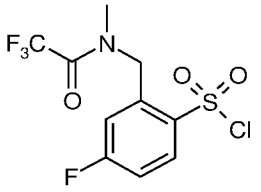
Проміжна сполука 157: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)амінометил]бензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00503] Суміш 4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)амінометил]бензолсульфонілхлориду (Проміжна сполука 158, 0,182 г) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,100 г) в ДХМ (3 мл) і піридині (1 мл), а одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-40 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)амінометил]бензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,257 г) в вигляді твердої речовини.

ЖХМС (Спосіб F), час утримування 3,77 (M+H) 517.

Проміжна сполука 158: 4-Фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)амінометил]бензолсульфонілхлорид

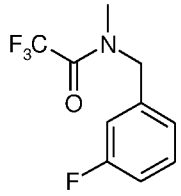


[00504] Розчин 3-фтор-N-метил-N-(трифторацетил)бензиламіну (Проміжна сполука 159, 0,497 г) в ДХЕ (0,5 мл) додали до перемішаної, охолодженої хлорсульфонової кислоти (3 мл). Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури, а потім нагрівали при 70 °C протягом 3 годин. Після охолодження суміш обережно додали до суміші льоду і води, потім екстрагували етилацетатом, промили водою, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до

сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і пентану з градієнтом 2,5-10 %, для одержання 4-фтор-2-[N-метил-N-(2,2,2-трифторацетил)амінометил]-бензолсульфонілхлориду (0,21 г) у вигляді прозорої маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,20 (1H, m), 7,24 (1H, m), 7,01 (1H, d), 5,21 (2H, s), 3,24 (2H, s), 3,13 (1H, s).

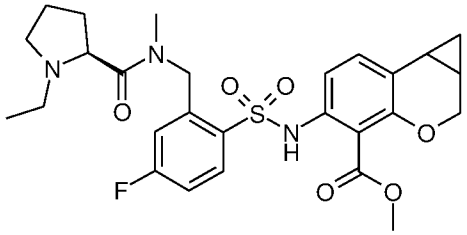
Проміжна сполука 159: 3-Фтор-N-метил-N-(трифторацетил)бензиламін



[00505] Розчин 3-фтор-N-(трифторацетил)бензиламіну (Проміжна сполука 105, 0,508 г) в ТГФ (5 мл) додали до перемішаної суспензії гідриду натрію (60 % дисперсія в маслі, 0,096 г) в ТГФ (5 мл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додали йодметан (0,653 г) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш вилили в воду і екстрагували етилацетатом, промили водою, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 3-фтор-N-метил-N-(трифторацетил)бензиламіну (0,497 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,34 (1H, m), 7,10-6,90 (3H, m), 4,63 (2H, s), 3,07 (2H, q), 2,94 (1H, s).

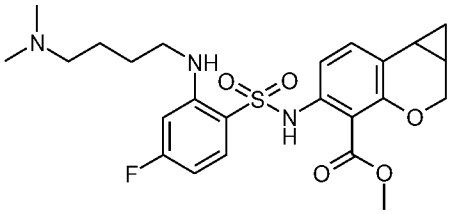
Проміжна сполука 160: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-[N-((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл-N-метиламінометил]-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00506] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 155, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(4-фтор-2-метиламінометилбензолсульфоніламіно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 156) і (S)-1-етилпіролідин-2-карбонової кислоти (Проміжна сполука 106), у вигляді твердої речовини.

ЖХМС (Спосіб B), час утримування 2,47 (M+H) 546.

Проміжна сполука 161: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-4-диметиламінобутиламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат

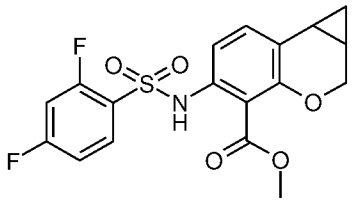


[00507] Розчин метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2,4-дифторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 162, 0,675 г) і N, N-диметилбутандіаміну (0,496 г) в діоксані (20 мл) перемішували і нагрівали при 80 °C протягом 17 годин, потім залишили при кімнатній температурі на 3 дні. Розчин розвели етилацетатом, промили розчином карбонату калію і водою, потім висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-40 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметил-амінобутиламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,499 г) у вигляді безбарвної смолянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,51 (1H, dd), 7,26 (1H, d), 7,12 (1H, d), 6,29 (2H, m), 6,00 (1H, br, s), 4,31 (1H, d), 3,75 (1H, d), 3,50 (3H, s), 3,01 (2H, m), 2,25 (6H, s), 2,11 (2H, t), 1,94 (1H, m), 1,73 (1H, m), 1,58 (4H, m), 1,03 (2H, m).

Проміжна сполука 162: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2,4-дифторбензолсульфоніламіно)-1,1a,

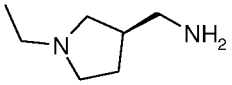
2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00508] 2,4-Дифторбензолсульфонілхлорид (0,468 г) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,438 г) в піридині (2 мл) і ДХМ (4 мл), і залишили розчин при кімнатній температурі на 2 години. Суміш розвели водою ДХМ, промили 2 М хлороводневою кислотою, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-30 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2,4-дифторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,761 г) у вигляді смолянистої речовини світлого кольору.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,90 (1H, br, s), 7,82 (1H, m), 7,22 (1H, d), 7,13 (1H, d), 6,88 (2H, m), 4,32 (1H, d), 3,89 (3H, s), 3,79 (1H, d), 1,90 (1H, m), 1,71 (1H, m), 1,01 (2H, m).

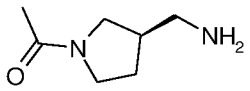
Проміжна сполука 163: ((R)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)амін



[00509] Алюмогідрид літію додали до перемішаного розчину ((R)-1-ацетилпіролідин-3-ілметил)аміну (Проміжна сполука 164, 1,5 г) в ТГФ (50 мл), і одержану суміш перемішували і нагрівали з дефлегматором протягом 2 годин. Після охолодження повільно додали етанол і концентрували суміш під вакуумом. Залишок розвели ДХМ і відфільтрували тверду речовину. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання ((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)аміну (0,9 г) у вигляді жовтої твердої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 0,396 (M+H) 129.

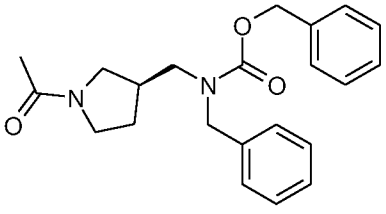
Проміжна сполука 164: ((R)-1-Ацетилпіролідин-3-ілметил)амін



[00510] Суміш бензилу N-((S)-1-ацетилпіролідин-3-ілметил)-N-бензилкарбамату (Проміжна сполука 165, 4,2 г) і гідроксиду паладію на вуглеці (0,4 г) в метанолі (42 мл) перемішували в атмосфері водню при 60 °C протягом 48 годин. Суміш відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання ((R)-1-ацетилпіролідин-3-ілметил)аміну (1,5 г) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб D), час утримування 0,49 (M+H) 143.

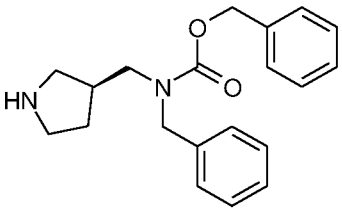
Проміжна сполука 165: Бензилу N-((S)-1-ацетилпіролідин-3-ілметил)-N-бензилкарбамат



[00511] Ацетилхлорид (2,86 г) додали до перемішаного розчину бензилу N-((S)-піролідин-3-ілметил)-N-бензилкарбаматау (Проміжна сполука 166, 5,9 г) і триетиламіну (3,68 г) в ДХМ (80 мл) при охолодженні на льоду. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім концентрували під вакуумом. Залишок обробили насиченим водним розчином бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом, для одержання бензилу N-((S)-1-ацетилпіролідин-3-ілметил)-N-бензилкарбамату (4,2 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини.

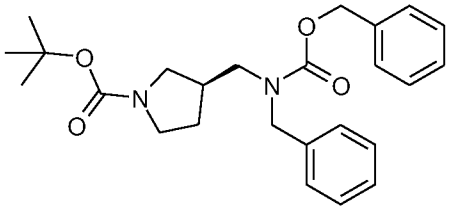
ЖХМС (Спосіб D), час утримування 1,65 (M+H) 367.

Проміжна сполука 166: Бензилу N-((S)-піролідин-3-ілметил)-N-бензилкарбамат



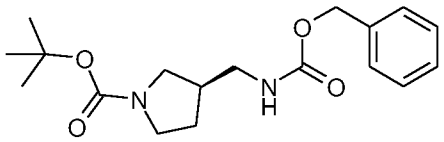
трет-Бутилу (S)-3-[N-бензил-N-(бензилоксикарбоніл)амінометил]піролідин-1-карбоксилат (Проміжна сполука 167, 11 г) по краплині додали до розчину ацетилхлориду (15 г) в метанолі (50 мл), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш концентрували під вакуумом, а залишок очистили ВЕРХ (С18) для одержання бензилу N-((S)-піролідин-3-ілметил)-N-бензилкарбамату (8,0 г) у вигляді сірувато-білої твердої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 167: трет-Бутилу (S)-3-[N-бензил-N-(бензилоксикарбоніл)амінометил]піролідин-1-карбоксилат



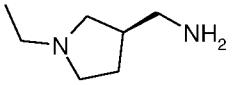
[00512] Розчин трет-Бутилу (R)-3-(N-бензилоксикарбоніл)амінометилпіролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 168, 19 г) в ДМФ (90 мл) по краплині додали до суспензії гідриду натрію (60 %, 4,55 г) в ДМФ (100 мл). Після перемішування протягом 30 хвилин, по краплині додали бензилбромід (11,7 г). Одержану суміш перемішували і нагрівали при 70 °С протягом ночі. Після охолодження додали насичений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагували суміш етилацетатом, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру (10 %) для одержання трет-Бутилу (S)-3-[N-бензил-N-(бензилоксикарбоніл)амінометил]-піролідин-1-карбоксилату (11,0 г) у вигляді світло-жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 168: трет-Бутилу (R)-3-(N-бензилоксикарбоніл)амінометилпіролідин-1-карбоксилат



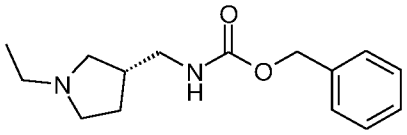
[00513] Бензилхлорформіат (14,1 г) по краплині додали до охолодженого розчину трет-Бутилу (R)-3-амінометилпіролідин-1-карбоксилату (15 г) в ТГФ (150 мл), підтримуючи температуру нижче 0 °С. Після завершення додавання по краплині додали триетиламін (15,2 г). Одержану суміш перемішували при -5 °С протягом 30 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Додали насичений сольовий розчин і екстрагували суміш етилацетатом, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання трет-Бутилу (R)-3-(N-бензилоксикарбоніл)амінометилпіролідин-1-карбоксилату (23 г) у вигляді безбарвної в'язкої смолянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 169: ((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)метиламін



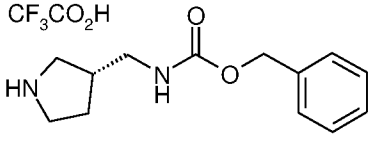
[00514] Паладій на вуглеці (10 %, 0,3 г) додали до розчину бензилу N-((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)карбамату (Проміжна сполука 170, 1,8 г) в метанолі (20 мл), і одержану суміш перемішували в атмосфері водню протягом 24 годин. Суміш відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання ((S)-1-етилпіролідин-3-іл)метиламіну (0,8 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 170: Бензилу N-((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)карбамат



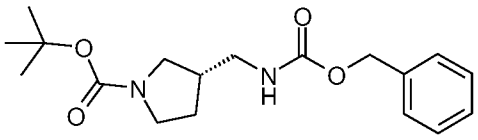
[00515] Йодетан (4,1 г) додали до охолодженої суміші бензилу N-((R)-піролідин-3-ілметил)карбамату трифторацетатної солі (Проміжна сполука 171, 7,6 г) і карбонату калію (12,2 г) в ДМФ (10 мл), підтримуючи температуру при 0 °С. Потім суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додали воду і екстрагували суміш етилацетатом, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання бензилу N-((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)карбамату (1,8 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 171: Бензилу N-((K)-піролідин-3-ілметил)карбамату трифторацетатна сіль



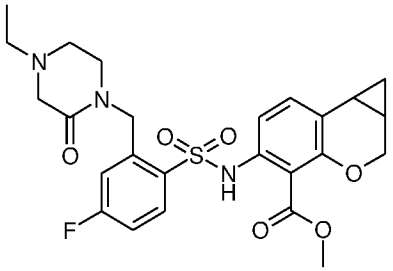
[00516] Суміш трет-Бутилу (S)-3-(N-бензилоксикарбоніл)амінометилпіролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 172, 8,0 г) в трифтороцтовій кислоті (10 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш концентрували під вакуумом для одержання неочищеного бензилу N-((R)-піролідин-3-ілметил)карбамату трифторацетатної солі (7,6 г) у вигляді світло-коричневої маслянистої речовини, яку використовували без додатковой очистки або визначення характеристик.

Проміжна сполука 172: трет-Бутилу (S)-3-(N-бензилоксикарбоніл)амінометилпіролідин-1-карбоксилат



[00517] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 168, виходячи з трет-Бутилу (S)-3-амінометилпіролідин-1-карбоксилату, і використовували без додаткового визначення характеристик.

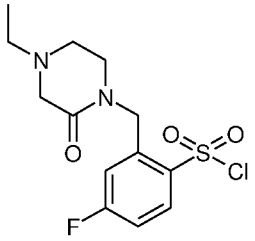
Проміжна сполука 173: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00518] Розчин 2-(4-етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлориду (Проміжна сполука 174, 0,368 г) і метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,219 г) в піридині (3 мл) і ДХМ (3 мл) залишили стояти при кімнатній температурі протягом 17 годин. Суміш упарили in vacuo, а залишок розчинили в воді і ДХМ, а органічний шар висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 50-100 %, для одержання смолянистої речовини, яку розтерли з ефіром і відфільтрували для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,312 г) у вигляді білої твердої речовини.

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 9,95 (1H, br, s), 7,81 (1H, dd), 7,26 (2H, m), 6,89 (1H, dd), 6,59 (1H, d), 4,75 (2H, s), 4,29 (1H, d), 3,71 (1H, d), 3,62 (3H, s), 3,15 (4H, m), 2,70 (2H, t), 2,45 (2H, q), 2,02 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,06 (1H, m), 1,02 (3H, t), 0,80 (1H, q).

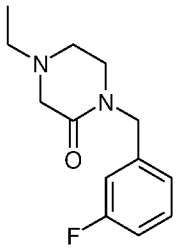
Проміжна сполука 174: 2-(4-Етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлорид



[00519] Хлорсульфонову кислоту (2 мл) додали до 4-етил-1-(3-фторбензил)-піперазин-2-ону (Проміжна сполука 175, 0,59 г) при перемішуванні і охолодженні на льоду. Охолодження забрали, а розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім обережно додали до суміші етилацетату, льоду і бікарбонату натрію. Органічний шар висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo для одержання 2-(4-етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фтор-бензолсульфонілхлориду (0,37 г) у вигляді безбарвної смолянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб E), час утримування 1,99 (M-H) 335, 337

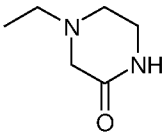
Проміжна сполука 175: 4-Етил-1-(3-фторбензил)-піперазин-2-он



[00520] Гідрид натрію (60 % дисперсія в маслі, 0,176 г) додали до перемішаного розчину 4-етилпіперазин-2-ону (Проміжна сполука 176, 0,512 г) в безводному ТГФ (10 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Додали 3-фторбензилбромід (0,827 г) і продовжували перемішування протягом 2 годин. Розчин розвели водою і етилацетатом, а органічний шар висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-5 %, для одержання 4-етил-1-(3-фторбензил)піперазин-2-ону (0,595 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,26 (1H, m), 6,91-7,10 (3H, m), 4,61 (2H, s), 3,27 (2H, t), 3,23 (2H, s), 2,65 (2H, t), 2,48 (2H, q), 1,09 (3H, t).

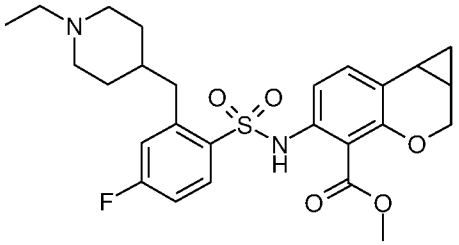
Проміжна сполука 176: 4-Етилпіперазин-2-он



[00521] Суміш 2-оксопіперазину (1,07 г), йодетану (1,72 г) і карбонату калію (2,76 г) в ацетонітрилі (50 мл) перемішували при 55 °C протягом 3 годин. Після охолодження суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo. Залишок розтерли з ДХМ і відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ з градієнтом 0-40 %, для одержання 4-етилпіперазин-2-ону (0,991 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,81 (1H, br, s), 3,37 (2H, m), 3,14 (2H, s), 2,66 (2H, t), 2,50 (2H, q), 1,11 (3H, t).

Проміжна сполука 177: метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат

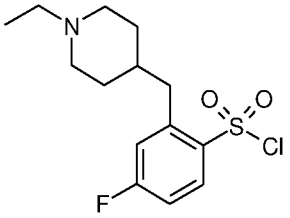


[00522] 2-(1-Етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлорид (Проміжна сполука 178, 0,165 г) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-аміно-1,1a, 2,7b-

тетрагідроциклопропа[2,3-c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42, 0,290 г) в ДХМ (5 мл) і піридині (1 мл), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 21 години. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 2 M NH3 в метанолі і ДХМ, з градієнтом 0-20 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,200 г) у вигляді твердої речовини.

ЖХМС (Спосіб F), час утримування 2,34 (M+H) 503

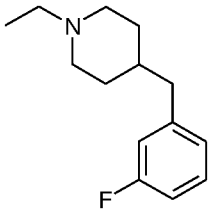
Проміжна сполука 178: 2-(1-Етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлорид



[00523] Розчин 1-етил-4-(3-фторбензил)піперидину (Проміжна сполука 179, 0,210 г) в ДХЕ (1 мл) додали до хлорсульфонової кислоти (2 мл) при 0 °C. Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Одержану суміш обережно додали до суміші льоду і води і екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили (Na2SO4) і відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 2-(1-етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлориду (0,290 г) у вигляді твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,17 (1H, dd), 7,17 (1H, m), 7,08 (1H, dd), 3,59 (2H, d), 3,13-2,99 (4H, m), 2,57 (2H, m), 2,24 (2H, m), 1,95-1,77 (3H, m), 1,47 (3H, t).

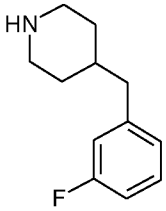
Проміжна сполука 179: 1-Етил-4-(3-фторбензил)піперидин



[00524] Брометан (0,1 мл) додали до суміші 4-(3-фторбензил)піперидину (Проміжна сполука 180, 0,259 г) і карбонату калію (0,204 г) в ацетонітрилі (10 мл). Суміш перемішували протягом 20 годин, потім відфільтрували. Фільтрат підкислили додаванням декількох крапель 2 M HCl і пропустили розчин через колонку SCX-2 (10 г). Продукт елюювали з 2 M аміаку в метанолі, а залишок після випарювання розтерли з діетиловим ефіром. Тверду речовину відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo для одержання 1-етил-4-(3-фторбензил)піперидину (0,210 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,24-7,16 (1H, m), 6,94-6,79 (3H, m), 2,91 (2H, dt), 2,52 (2H, d), 2,36 (2H, q), 1,82 (2H, td), 1,68-1,57 (2H, m), 1,56-1,44 (1H, m), 1,30 (2H, m), 1,06 (3H, t).

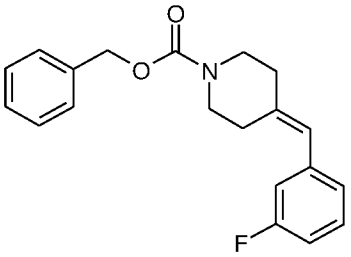
Проміжна сполука 180: 4-(3-Фторбензил)піперидин



[00525] Суміш бензилу 4-(3-фторбензиліден)піперидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 181, 1,05 г), 20 % гідроксиду паладію на вуглеці (0,227 г), IMS (30 мл) і оцтової кислоти (10 мл), дегазували азотом, продули вакуумом. Суміш помістили в атмосферу водню при швидкому перемішуванні. Через 2 години суміш відфільтрували, а фільтрат розвели водою (40 мл) і нейтралізували Na2CO3. Розчин наситили хлоридом натрію, екстрагували етилацетатом, висушили (MgSO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок розчинили в суміші метанолу і води (20 мл, 1:1), і пропустили через колонку SCX-2. Продукт елюювали з 2 M аміаком для одержання 4-(3-фторбензил)піперидину (0,532 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,24-7,16 (1H, m), 6,95-6,77 (3H, m), 3,04 (2H, dt), 2,56 (2H, dd), 2,51 (2H, d), 1,71-1,54 (3H, m), 1,42 (1H, s), 1,14 (2H, m)

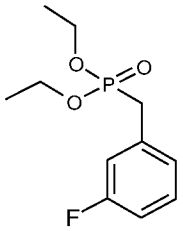
Проміжна сполука 181: Бензилу 4-(3-фторбензиліден)піперидин-1-карбоксилат



[00526] Гідрид натрію (0,245 г) частинами додали до розчину діетилу (3-фторбензил)фосфонату (Проміжна сполука 182, 1 г) в ТГФ (40 мл) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім додали бензилу 4-оксопіперидин-1-карбоксилат (0,947 г) при 0 °С. Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 21,5 годин. Суміш розділили між водою і етилацетатом, а органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-25 %, для одержання бензилу 4-(3-фторбензиліден)піперидин-1-карбоксилату (1,05 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,39-7,22 (6H, m), 6,98-6,83 (3H, m), 6,33 (1H, s), 5,15 (2H, s), 3,54 (4H, dt), 2,41 (4H, dt).

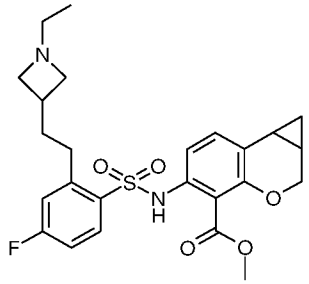
Проміжна сполука 182: Діетилу (3-фторбензил)фосфонат



[00527] Суміш 3-фторбензилброміду (2 г) і триетилфосфіну (2,2 мл) нагрівали при 160 °С в атмосфері азоту протягом 4 годин. Після охолодження летючі речовини видалили in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-100 %, для одержання діетилу (3-фторбензил)фосфонату (2,46 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,31-7,22 (1H, m), 7,11-6,89 (3H, m), 4,09-3,97 (4H, m), 3,13 (2H, d), 1,25 (6H, t).

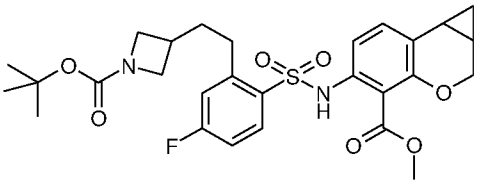
Проміжна сполука 183: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(1-етилазетидин-3-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00528] Розчин трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-3-{2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)феніл]етил}азетидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 184, 0,397 г) в ДХМ (5 мл) і трифтороцтовій кислоті (5 мл) залишили при кімнатній температурі на 30 хвилин, потім упарили in vacuo, а залишок розчинили в толуолі і повторно упарили. Залишок розчинили в ДХМ (15 мл) і додали ацетальдегід (0,063 г), потім триацетоксиборгідрид натрію (0,301 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім розвели етилацетатом і водою, а органічний шар висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-25 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(1-етилазетидин-3-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,312 г) у вигляді білої пінистої речовини.

ЖХМС (Спосіб E), час утримування 2,75 (M+H) 489.

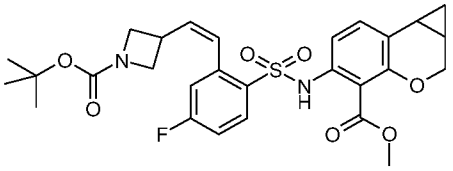
Проміжна сполука 184: трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-3-{2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)феніл]етил}азетидин-1-карбоксилат



[00529] Суміш трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-3-{(E/Z)-2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)феніл]вініл}азетидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 185, 0,502 г) і 10 % паладію на вуглеці (0,05 г) в етанолі (25 мл) перемішували в атмосфері водню протягом 30 хвилин. Суспензію відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-40 %, для одержання трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-3-{2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)феніл]-етил}азетидин-1-карбоксилату (0,401 г) у вигляді безбарвної смолянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 9,01 (1H, br, s), 7,90 (1H, dd), 7,21 (1H, d), 7,02 (1H, d), 6,94 (2H, m), 4,32 (1H, d), 4,00 (2H, t), 3,79 (1H, d), 3,77 (3H, s), 3,56 (2H, dd), 2,79 (2H, dd), 2,56 (1H, m), 1,89 (3H, m), 1,72 (1H, m), 1,45 (9H, s), 0,99 (2H, m).

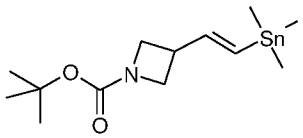
Проміжна сполука 185: трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-3-{(E/Z)-2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)феніл]вініл}азетидин-1-карбоксилат



[00530] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-бром-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 41, 0,456 г), трет-Бутилу 3-((E/Z)-2-триметилстананілвініл)азетидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 186, 0,433 г), тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (0,046 г) і три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,029 г) в діоксані (15 мл) і ДМСО (1,5 мл) перемішували і нагрівали при 90 °C в атмосфері азоту протягом 1 години. Після охолодження розчин розвели етилацетатом, промили водою, висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-40 %, для одержання трет-Бутилу (1aRS, 7bSR)-3-{(E/Z)-2-[5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)феніл]вініл}-азетидин-1-карбоксилату (0,508 г) у вигляді безбарвної смолянистої речовини.

ЖХМС (Спосіб E), час утримування 4,47 (M-H) 557

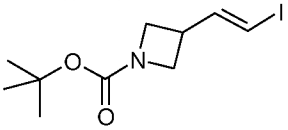
Проміжна сполука 186: трет-Бутилу 3-((E/Z)-2-триметилстананілвініл)азетидин-1-карбоксилат



[00531] Розчин трет-Бутилу 3-((E/Z)-2-йодвініл)азетидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 187, 1,39 г), гексаметилдіолу (2,95 г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,52 г) в безводному ТГФ (40 мл) перемішували і нагрівали при 50 °C в атмосфері азоту протягом 2 годин. Після охолодження суміш концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-10 %, для одержання трет-Бутилу 3-((E/Z)-2-триметилстананілвініл)азетидин-1-карбоксилату (0,601 г) у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 5,79-6,5 (2H, m), 3,95 (2H, m), 3,62 (2H, m), 2,88-3,12 (1H, m), 1,32 (9H, s), 0,0 (9H, s).

Проміжна сполука 187: трет-Бутилу 3-((E/Z)-2-йодвініл)азетидин-1-карбоксилат

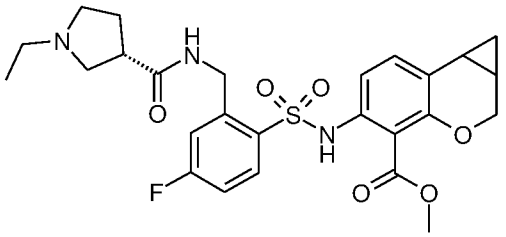


[00532] Розчин трет-Бутилу 3-формілазетидин-1-карбоксилату (1,97 г) і йодоформу (8,37 г) в безводному ТГФ (25 мл) додали до перемішаної суспензії безводного хлориду хрому (II) в

безводному ТГФ (100 мл) в атмосфері азоту, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 4 годин. Одержану суміш розвели водою і етилацетатом, а органічний шар висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-15 %, для одержання трет-Бутилу 3-((E/Z)-2-йодвініл)азетидин-1-карбоксилату (2,01 г) у вигляді блідо-жовтої маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 6,71 (0,8H, dd), 6,55 (0,2H, t), 6,33 (0,2H, d), 6,18 (0,8H, d), 4,20 (0,4H, t), 4,08 (1,6H, t), 3,76 (2H, m), 3,45 (0,2H, m), 3,19 (0,8H, m), 1,44 (9H, s).

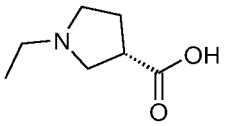
Проміжна сполука 188: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((S)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00533] HATU (0,234 г) додали до суміші (S)-1-етилпіролідин-3-карбонової кислоти (Проміжна сполука 189, 0,089 г) і NMM (0,068 мл) в ДМФ (4 мл) і перемішували суміш протягом 15 хвилин. Додали метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-амінометил-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат (Проміжна сполука 102, 0,250 г) і перемішували суміш протягом 20 годин. Суміш розвели водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили насиченим розчином NaHCO3, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 2 М аміаку в метанолі і ДХМ, з градієнтом 0-15 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((S)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,190 г) у вигляді твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,81 (1H, dd), 7,46-7,38 (1H, m), 7,30-7,20 (3H, m), 7,06-6,93 (2H, m), 4,58 (2H, d), 4,32 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 3,76 (3H, s), 2,93-2,78 (3H, m), 2,70-2,49 (4H, m), 2,24-2,08 (1H, m), 2,00-1,87 (2H, m), 1,78-1,68 (1H, m), 1,15 (3H, t), 1,06-0,98 (2H, m)

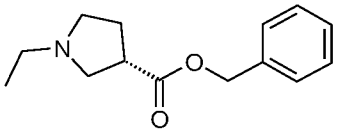
Проміжна сполука 189: (S)-1-Етилпіролідин-3-карбонова кислота



[00534] Суміш бензилу (S)-1-етилпіролідин-3-карбоксилату (Проміжна сполука 190, 0,563 г), 20 % гідроксиду паладію на вуглеці (0,056 г), етилацетату (9 мл) і IMS (1 мл) дегазували і гідрогенували протягом 4 годин. Каталізатор видалили фільтрацією, промили етилацетатом, а фільтрат концентрували in vacuo для одержання (S)-1-етилпіролідин-3-карбонової кислоти (0,318 г) у вигляді твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 12,46-10,55 (1H, br s), 3,84-3,57 (1H, br s), 3,49-3,26 (1H, br s), 3,26-2,93 (5H, m), 2,50-2,33 (1H, m), 2,28-2,11 (1H, m), 1,35 (3H, t).

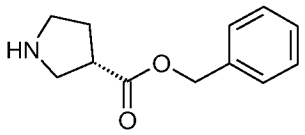
Проміжна сполука 190: Бензилу (S)-1-етилпіролідин-3-карбоксилат



[00535] Етилбромід (0,21 мл) додали до суміші бензилу (S)-піролідин-3-карбоксилату трифтороцтовокислої солі (Проміжна сполука 191, 0,897 г), карбонату калію (0,971 г) і ДМФ (10 мл) при кімнатній температурі і перемішували суміш протягом 25 годин. Додали додаткову кількість етилброміду (0,11 мл) і продовжували перемішування протягом 24 годин. Додали додаткову кількість етилброміду (0,05 мл) і продовжували перемішування протягом 22 годин. Одержану суміш розвели водою і екстрагували діетиловим ефіром, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo для одержання бензилу (S)-1-етилпіролідин-3-карбоксилату (0,563 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,38-7,30 (5H, m), 5,13 (2H, s), 3,09 (1H, m), 2,93 (1H, t), 2,76-2,66 (1H, m), 2,63 (1H, dd), 2,56-2,41 (3H, m), 2,16-2,05 (2H, m), 1,10 (3H, t).

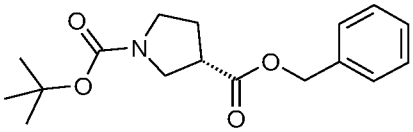
Проміжна сполука 191: Бензилу (S)-піролідин-3-карбоксилату ттрифтороцтовокисла сіль



[00536] Трифтороцтову кислоту (2,5 мл) додали до розчину бензилу (S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-карбоксилату (Проміжна сполука 192, 0,859 г) і ДХМ (10 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували протягом 4 годин, потім концентрували in vacuo. Залишок перегнали азеотропною перегонкою з толуолом, потім з етилацетатом для одержання бензилу (S)-піролідин-3-карбоксилату трифтороцтовокислої солі (1 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,41-7,29 (5H, m), 5,16 (2H, dd), 3,64-3,45 (2H, m), 3,44-3,23 (3H, m), 2,42-2,20 (2H, m).

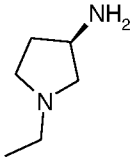
Проміжна сполука 192: Бензилу (S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-карбоксилат



[00537] DBU (0,764 мл) додали до суміші бензилброміду (0,61 мл), (S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-карбонової кислоти (1 г) в безводному толуолі (10 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-35 %, для одержання бензилу (S)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-карбоксилату (0,859 г).

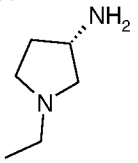
^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,39-7,29 (5H, m), 5,14 (2H, s), 3,70-3,41 (3H, m), 3,41-3,27 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,13 (2H, q), 1,45 (9H, s).

Проміжна сполука 193: (R)-1-Етилпіролідин-3-іламін



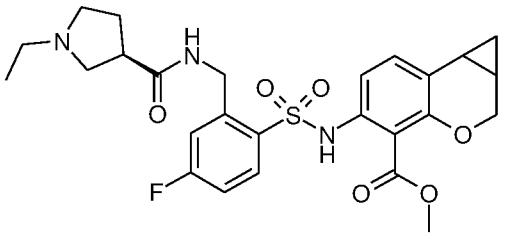
[00538] Ацетилхлорид (15 мл) додали до метанолу (120 мл) і перемішували отриманий розчин протягом 20 хвилин. Потім додали розчин трет-Бутилу N-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)карбамату (Проміжна сполука 94, 8,4 г) в метанолі (30 мл) і перемішували, і нагрівали суміш при 80 °C протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом, а залишок повторно розчинили в метанолі (150 мл) і додали карбонат калію (25,8 г). Суміш перемішували і нагрівали при 30 °C протягом 30 годин. Після охолодження тверду речовину відфільтрували, а фільтрат дистилювали, зібравши продукт при 100 °C, для одержання (R)-1-етилпіролідин-3-іламіну (2,10 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 194: (S)-1-Етилпіролідин-3-іламін



Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 193, виходячи з трет-Бутилу N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)карбамату (Проміжна сполука 82), і використовували без додаткового визначення характеристик.

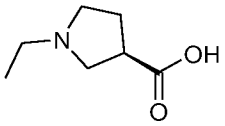
Проміжна сполука 195: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00539] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 188, виходячи з метилу (1aRS, 7bSR)-5-(2-амінометил-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 102) і (R)-1-етилпіролідин-3-карбонової кислоти (Проміжна сполука 196).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,81 (1H, dd), 7,43-7,34 (1H, m), 7,30-7,20 (3H, m), 7,05-6,93 (2H, m), 4,59 (2H, d), 4,32 (1H, dd), 3,79 (1H, dd), 3,76 (3H, s), 2,99-2,84 (3H, m), 2,81-2,73 (1H, m), 2,73-2,60 (3H, m), 2,27-2,12 (1H, m), 2,01-1,88 (2H, m), 1,78-1,67 (1H, m), 1,17 (3H, s), 1,08-0,98 (2H, m).

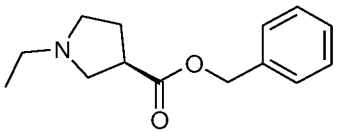
Проміжна сполука 196: (R)-1-Етилпіролідин-3-карбонова кислота



[00540] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 189, виходячи з бензилу (R)-1-етилпіролідин-3-карбоксилату (Проміжна сполука 197).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 11,05-9,55 (1H, br s), 3,71 (1H, br s), 3,37 (1H, br s), 3,27-2,94 (5H, m), 2,49-2,32 (1H, m), 2,29-2,13 (1H, m), 1,35 (3H, t).

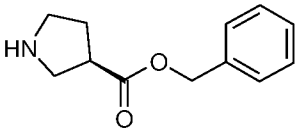
Проміжна сполука 197: Бензилу (R)-1-етилпіролідин-3-карбоксилат



Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 190, виходячи з бензилу (R)-піролідин-3-карбоксилату трифтороцтовокислої солі (Проміжна сполука 198).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,38-7,30 (5H, m), 5,13 (2H, s), 3,09 (1H, m), 2,93 (1H, t), 2,76-2,66 (1H, m), 2,63 (1H, dd), 2,52-2,42 (3H, m), 2,16-2,06 (2H, m), 1,11 (3H, t).

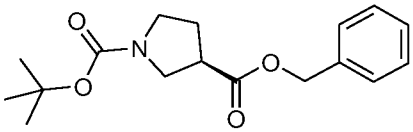
Проміжна сполука 198: Бензилу (R)-піролідин-3-карбоксилату ттрифтороцтовокисла сіль



[00541] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 191, виходячи з бензилу (R)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-карбоксилату (Проміжна сполука 199).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,41-7,29 (5H, m), 5,16 (2H, dd), 3,64-3,45 (2H, m), 3,42-3,23 (3H, m), 2,41-2,20 (2H, m).

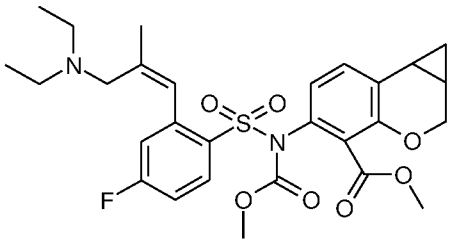
Проміжна сполука 199: Бензилу (R)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-карбоксилат



[00542] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 192, виходячи з (R)-1-трет-бутоксикарбонілпіролідин-3-карбонової кислоти.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,42-7,29 (5H, m), 5,15 (2H, s), 3,72-3,42 (3H, m), 3,42-3,26 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,13 (2H, q), 1,45 (9H, s).

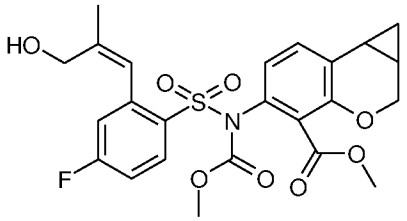
Проміжна сполука 200: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[2-((Z)-3-діетиламіно-2-метилпроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]-N-(метоксикарбоніл)аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00543] Метансульфоновий ангідрид (0,159 г) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[4-фтор-2-((Z)-3-гідрокси-2-метилпроп-1-еніл)бензолсульфоніл]-N-(метоксикарбоніл)аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 201, 0,310 г) і N, N-диізопропіл-N-етиламіну (0,118 г) в ДХМ (10 мл) і залишили суміш при кімнатній температурі на 1 годину. Додали діетиламін (1 мл) і залишили розчин ще на 16 годин. Суміш промили водою і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-8 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[2-((Z)-3-діетиламіно-2-метилпроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніл]-N-метоксикарбоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,268 г) у вигляді білої пінистої речовини.

ЖХМС (Спосіб E), час утримування 2,79 (M+H) 561.

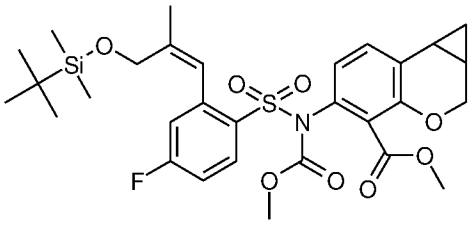
Проміжна сполука 201: метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[4-фтор-2-((Z)-3-гідрокси-2-метилпроп-1-еніл)бензолсульфоніл]-N-(метоксикарбоніл)аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат



[00544] Концентровану хлороводневу кислоту (1 мл) додали до розчину метилу (1aRS, 7bSR)-5-(N-{2-[(Z)-3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-метилпроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніл]-N-метоксикарбоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 202, 0,385 г) в метанолі (20 мл) і залишили суміш при кімнатній температурі на 45 хвилин. Розчин концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-60 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-{N-[4-фтор-2-((Z)-3-гідрокси-2-метилпроп-1-еніл)бензолсульфоніл]-N-метоксикарбоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (0,314 г) у вигляді білої пінистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,18 (1H, dd), 7,35 (1H, d), 7,11 (1H, dt), 6,94 (1H, d), 6,89 (1H, d), 6,74 (1H, s), 4,39 (1H, d), 3,82-4,17 (3H, m), 3,76 (1,5H, s), 3,72 (1,5H, s), 3,64 (3H, s), 1,98 (4H, m), 1,82 (1H, q), 1,14 (2H, m).

Проміжна сполука 202: метилу (1aRS, 7bSR)-5-(N-{2-[(Z)-3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-метилпроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніл]-N-(метоксикарбоніл)аміно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилат

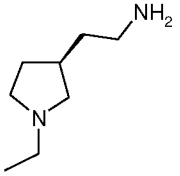


[00545] Суміш метилу (1aRS, 7bSR)-5-[N-(2-бром-4-фторбензолсульфоніл)-N-(метоксикарбоніл)аміно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 65, 0,257 г), трет-бутилдиметил-((Z)-2-метил-3-трибутилстананілалілокси)силану (0,475 г), тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (0,023 г) і три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,015 г) в діоксані (8 мл) і ДМСО (0,8 мл) перемішували і нагрівали при 90 °C в атмосфері азоту протягом 1 години. Додали додаткову кількість тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (0,023 г) і три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,015 г) і продовжували нагрівання ще 40 хвилин. Після охолодження суміш розвели етилацетатом, промили водою, висушили (Na_2SO_4) і

відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану, з градієнтом 0-20 %, для одержання метилу (1aRS, 7bSR)-5-(N-{2-[(Z)-3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-2-метилпроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніл]-N-метоксикарбоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,231 г) у вигляді безбарвної смолянистої речовини.

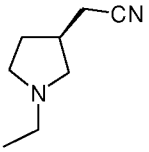
ЖХМС (Спосіб E), час утримування 5,22 (M+Na) 642.

Проміжна сполука 203: 2-((R)-1-Етилпіролідин-3-іл)етиламін



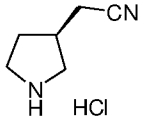
[00546] Алюмогідрид літію (1,0 г) частинами додали до перемішаного, охолодженого розчину 2-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)ацетонітрилу (Проміжна сполука 204, 3,8 г) в ТГФ (20 мл) при 0 °C. Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Обережно додали воду, потім додали 15 % водний розчин гідроксиду натрію і додаткову кількість води. Тверду речовину відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок розчинили в ДХМ, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 2-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)етиламіну (2,0 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 204: 2-((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)ацетонітрил



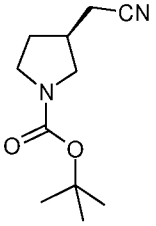
[00547] Йодетан (10,1 г) додали до суміші 2-((S)-піролідин-3-іл)ацетонітрилу гідрохлориду (Проміжна сполука 205, 7,9 г) і карбонату калію (29,7 г) в ДМФ (30 мл), а одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Додали воду і екстрагували суміш етилацетатом, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 2-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)ацетонітрилу (3,8 г) у вигляді жовтої маслянистої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 205: 2-((S)-Піролідин-3-іл)ацетонітрилу гідрохлорид



[00548] Розчин трет-Бутилу (S)-3-ціанометилпіролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 206, 12,3 г) в метанолі (150 мл) і концентрованій хлороводневій кислоті (12 мл) перемішували і нагрівали при 50 °C протягом ночі. Після охолодження суміш концентрували під вакуумом для одержання неочищеного 2-((S)-піролідин-3-іл)ацетонітрилу гідрохлориду (9,0 г) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

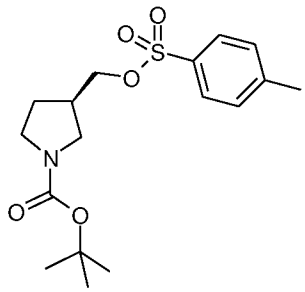
Проміжна сполука 206: трет-Бутилу (S)-3-ціанометилпіролідин-1-карбоксилат



[00549] Суміш трет-Бутилу ((R)-3-(4-метилбензолсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 207, 22,3 г) і ціаніду натрію (6,13 г) в ДМСО (100 мл) перемішували і нагрівали при 100 °C протягом 4 годин. Після охолодження додали насичений водний розчин сульфату заліза (II) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 8 годин. Одержану суміш екстрагували етилацетатом, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і петролейного ефіру

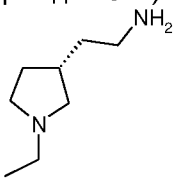
(20 %) для одержання трет-Бутилу (S)-3-ціанометилпіролідин-1-карбоксилату (12,3 г) у вигляді білої твердої речовини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 207: трет-Бутилу ((R)-3-(4-метилбензолсульфонілоксиметил)-піролідин-1-карбоксилат



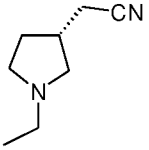
Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 140 виходячи з трет-Бутилу (R)-3-гідроксиметилпіролідин-1-карбоксилату і 4-метилбензолсульфонілхлориду, і використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 208: 2-((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)етиламін



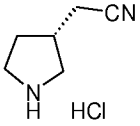
[00550] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 203, виходячи з 2-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)ацетонітрилу (Проміжна сполука 209), і використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 209: 2-((R)-1-Етилпіролідин-3-іл)ацетонітрил



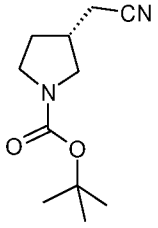
[00551] Йодетан (6,46 г) частинами додали до охолодженої суміші 2-((R)-піролідин-3-іл)ацетонітрилу (Проміжна сполука 210, 4,6 г) і карбонату калію (8,6 г) в ацетонітрилі (30 мл) при 0 °С. Суміш перемішували протягом 3 годин при 0 °С, потім концентрували під вакуумом. Залишок розділили між водою і ДХМ. Органічний шар промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 2-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)ацетонітрилу (2,1 г) у вигляді безбарвної рідини, яку використовували без додаткового визначення характеристик.

Проміжна сполука 210: 2-((R)-Піролідин-3-іл)ацетонітрилу гідрохлорид



[00552] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 205, виходячи з трет-Бутилу (R)-3-ціанометилпіролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 211), і використовували без додаткового визначення характеристик.

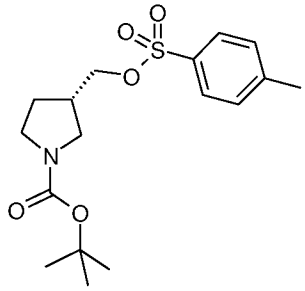
Проміжна сполука 211: трет-Бутилу (R)-3-ціанометилпіролідин-1-карбоксилат



[00553] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 206, виходячи з трет-Бутилу ((S)-3-(4-метилбензолсульфонілоксиметил)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 212), і використовували без додаткового визначення характеристик.

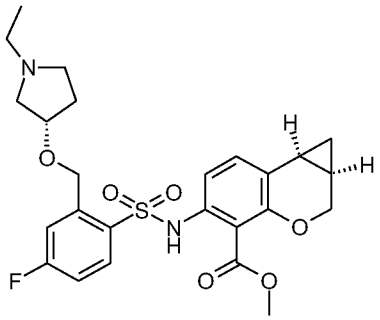
Проміжна сполука 212: трет-Бутилу ((S)-3-(4-метилбензолсульфонілоксиметил)-піролідин-1-

карбоксилат



[00554] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 140, виходячи з трет-Бутилу (S)-3-гідроксиметилпіролідин-1-карбоксилату і 4-метилбензолсульфонілхлориду, і використовували без додаткового визначення характеристик.

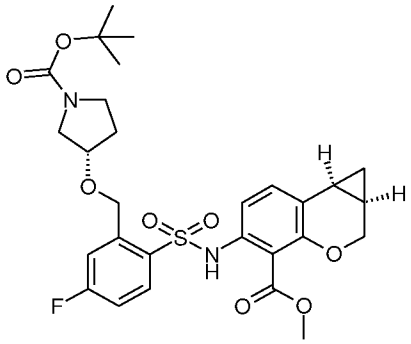
Проміжна сполука 213: метилу (1aR, 7bS)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00555] Розчин трет-бутилу (S)-3-[(1aR, 7bS)-5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)бензилокси]піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 214, 0,284 г) в трифтороцтовій кислоті (4 мл) і ДХМ (4 мл) залишили при кімнатній температурі на 30 хвилин. Суміш упарили in vacuo, а залишок перегнали азеотропною перегонкою з толуолом. Залишок розчинили в ДХМ (4 мл) і додали ацетальдегід (0,044 г), потім триацетоксиборгідрид натрію (0,212 г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Отриманий розчин розвели ДХМ і 1 М розчином гідроксиду натрію, а органічний шар висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат упарили in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанолу і ДХМ, з градієнтом 0-20 %, для одержання метилу (1aR, 7bS)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,221 г) у вигляді білої пінистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,76 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,16 (1H, d), 6,94 (1H, dt), 6,87 (1H, d), 4,86 (1H, d), 4,68 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,79 (1H, d), 3,73 (3H, s), 3,13 (1H, d), 2,92 (1H, q), 2,35-2,75 (4H, m), 2,10 (2H, m), 1,92 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,14 (3H, t), 1,03 (2H, m).

Проміжна сполука 214: трет-Бутилу (S)-3-[(1aR, 7bS)-5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)бензилокси]піролідин-1-карбоксилат

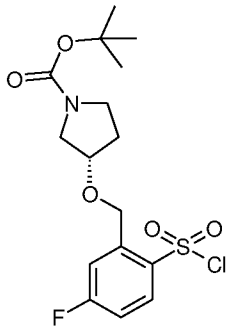


[00556] Розчин трет-Бутилу (S)-3-(2-хлорсульфоніл-5-фторбензилокси)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 215, 0,295 г) в ДХМ (2 мл) додали до розчину метилу (1aR, 7bS)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42A, 0,11 г) в ДХМ (2 мл) і залишили суміш при кімнатній температурі на 5 днів. Суміш розвели ДХМ, промили 1 М хлороводневою кислотою і відфільтрували через фазовий розділювач. Фільтрат

концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-30 %, для одержання трет-Бутилу (S)-3-[5-фтор-2-((1aR, 7bS)-4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-5-ілсульфамоїл)бензилокси]піролідин-1-карбоксилату (0,288 г) у вигляді білої пінистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,86 (1H, br, s), 7,76 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,95 (1H, dt), 4,69-4,91 (2H, br, q), 4,32 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,71 (3H, s), 3,49 (4H, br, m), 1,89-2,18 (3H, m), 1,73 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,00 (2H, m).

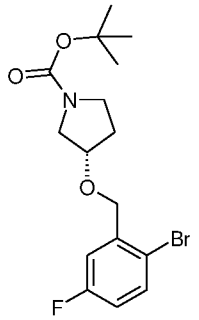
Проміжна сполука 215: трет-Бутилу (S)-3-(2-хлорсульфоніл-5-фторбензилокси)піролідин-1-карбоксилат



[00557] н-Бутиллітій (1,6 М в гексані 3,3 мл) додали до розчину трет-Бутилу (S)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 216, 1,87 г) в безводномуТГФ (20 мл) при -78 °C в атмосфері азоту і перемішували суміш протягом 30 хвилин. Через отриманий розчин пропускали діоксид сірки протягом 30 хвилин, потім охолоджуючу баню забрали, а суміш залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 15 хвилин. Розчин упарили in vacuo, а залишок розчинили в ДХМ (20 мл) і додали N-хлорсукцинімід (0,668 г). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім розвели ефіром і водою. Органічний шар висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували, а фільтрат упарили in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-25 %, для одержання трет-Бутилу (S)-3-(2-хлорсульфоніл-5-фторбензилокси)піролідин-1-карбоксилату (1,01 г) у вигляді безбарвної, в'язкої маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,09 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,18 (1H, dt), 4,98 (2H, q), 4,28 (1H, m), 3,40-3,61 (4H, m), 1,92-2,20 (2H, m), 1,47 (9H, s).

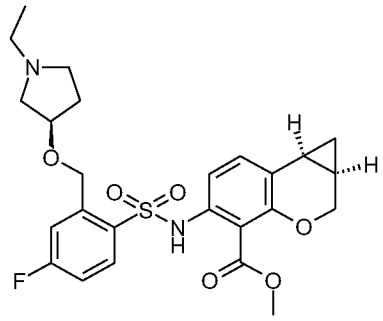
Проміжна сполука 216: трет-Бутилу (S)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)піролідин-1-карбоксилат



[00558] Гідрид натрію (60 % дисперсія в маслі, 0,24 г) додали до перемішаного розчину трет-Бутилу (S)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату (0,935 г) в ТГФ (15 мл) і перемішували суміш протягом 5 хвилин. Додали 2-бром-5-фторбензилбромід (1,608 г) і продовжували перемішування протягом 20 годин. Одержану суспензію відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-15 %, для одержання трет-Бутилу (S)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)-піролідин-1-карбоксилату (1,88 г) у вигляді безбарвної маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,46 (1H, dd), 7,22 (1H, dd), 6,88 (1H, dt), 4,52 (2H, s), 4,19 (1H, m), 3,40-3,65 (4H, br, m), 1,91-2,18 (2H, m), 1,49 (9H, s).

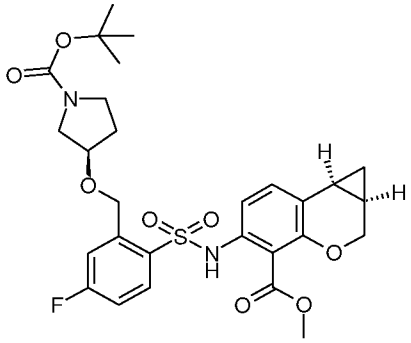
Проміжна сполука 217: метилу (1aR, 7bS)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00559] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 213, виходячи з трет-Бутилу (R)-3-[(1aR, 7bS)-5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)бензилокси]-піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 218).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,76 (1H, dd), 7,32 (1H, dd), 7,17 (1H, d), 6,95 (1H, dt), 6,88 (1H, d), 4,85 (1H, d), 4,68 (1H, d), 4,32 (1H, d), 4,18 (1H, m), 3,81 (1H, d), 3,72 (3H, s), 3,11 (1H, d), 2,92 (1H, q), 2,25-2,75 (4H, m), 2,09 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,72 (1H, m), 1,14 (3H, t), 1,03 (2H, m).

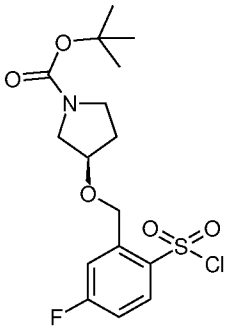
Проміжна сполука 218: трет-Бутилу (R)-3-[(1aR, 7bS)-5-фтор-2-(4-метоксикарбоніл-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-5-ілсульфамоїл)бензилокси]піролідин-1-карбоксилат



[00560] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 214, виходячи з трет-Бутилу (R)-3-(2-хлорсульфоніл-5-фторбензилокси)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 219) і метилу (1aR, 7bS)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42A).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,86 (1H, br, s), 7,76 (1H, dd), 7,41 (1H, dd), 7,25 (1H, d), 7,07 (1H, d), 6,95 (1H, dt), 4,78 (2H, br, s), 4,32 (1H, d), 4,19 (1H, m), 3,77 (1H, d), 3,71 (3H, s), 3,49 (4H, br, m), 1,89-2,18 (3H, m), 1,73 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,00 (2H, m).

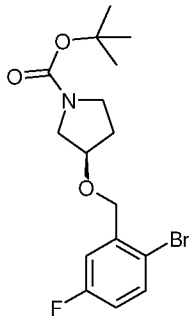
Проміжна сполука 219: трет-Бутилу (R)-3-(2-хлорсульфоніл-5-фторбензилокси)піролідин-1-карбоксилат



Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 215, виходячи з трет-Бутилу (R)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 220).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,10 (1H, dd), 7,58 (1H, dd), 7,17 (1H, dt), 4,99 (2H, q), 4,28 (1H, m), 3,40-3,61 (4H, m), 1,92-2,20 (2H, m), 1,48 (9H, s).

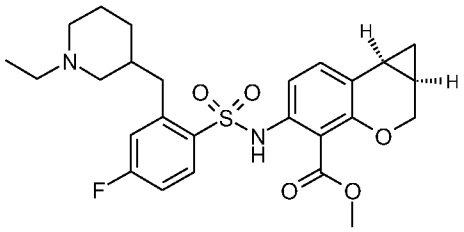
Проміжна сполука 220: трет-Бутилу (R)-3-(2-бром-5-фторбензилокси)піролідин-1-карбоксилат



[00561] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 216, виходячи з трет-Бутилу (R)-3-гідроксипіролідин-1-карбоксилату.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,46 (1H, dd), 7,22 (1H, dd), 6,88 (1H, dt), 4,52 (2H, s), 4,19 (1H, m), 3,40-3,65 (4H, br, m), 1,91-2,18 (2H, m), 1,49 (9H, s).

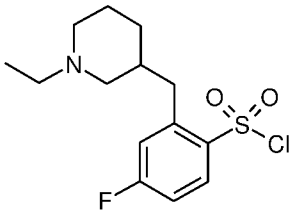
Проміжна сполука 221: метилу (1aR, 7bS)-5-[2-(1-етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00562] 2-(1-Етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлорид (Проміжна сполука 222, 0,21 г) додали до розчину метилу (1aR, 7bS)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42A, 0,290 г) в ДХМ (10 мл) і піридині (2 мл), а одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок розділили між ДХМ і водою. Органічний шар висушили (Na_2SO_4), відфільтрували, а фільтрат концентрували in vacuo. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 2 М аміаку в метанолі і ДХМ, з градієнтом 0-15 %, для одержання метилу (1aR, 7bS)-5-[2-(1-етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (0,071 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,95-7,88 (1H, m), 7,21-7,15 (1H, m), 7,03-6,86 (3H, m), 4,31 (1H, d), 3,81-3,73 (4H, m), 2,89-2,63 (4H, m), 2,39-2,28 (2H, m), 2,09-2,08-1,95 (1H, m), 1,94-1,44 (8H, m), 1,06-0,94 (6H, m).

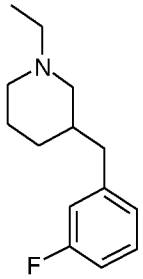
Проміжна сполука 222: 2-(1-Етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлорид



[00563] Розчин 1-етил-3-(3-фторбензил)піперидину (Проміжна сполука 223, 0,214 г) в ДХЕ (1 мл) додали до хлорсульфонової кислоти (2 мл) при 0 °C. Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Суміш по краплині додали до суміші льоду і насиченого сольового розчину і екстрагували ДХМ. Органічний шар висушили (Na_2SO_4) і відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 2-(1-етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфонілхлориду (0,44 г) у вигляді твердої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,17-8,11 (1H, m), 7,43-7,37 (1H, m), 7,19-7,12 (1H, m), 3,62-3,52 (1H, m), 3,42-3,32 (1H, m), 3,16 (2H, d), 3,11-2,92 (3H, m), 2,64-2,29 (3H, m), 1,91 (2H, d), 1,43 (3H, t), 1,39-1,23 (1H, m).

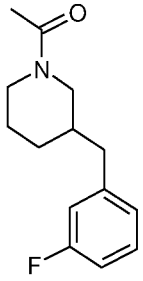
Проміжна сполука 223: 1-Етил-3-(3-фторбензил)-піперидин



[00564] Розчин алюмогідриду літію (2 М в ТГФ, 2,8 мл) по краплині додали до розчину 1-[3-(3-фторбензил)піперидин-1-іл]етанону (Проміжна сполука 224, 0,66 г) в безводномуТГФ (20 мл) при 0 °С в атмосфері аргону. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, потім залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Суміш повторно охолодили до 0 °С і додали воду. Суміш екстрагували ефіром, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 1-етил-3-(3-фторбензил)піперидину (0,535 г).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,25-7,17 (1Н, m), 6,95-6,80 (3Н, m), 2,92-2,73 (2Н, m), 2,58-2,42 (2Н, m), 2,42-2,26 (2Н, m), 1,96-1,76 (2Н, m), 1,74-1,48 (4Н, m), 1,04 (3Н, t), 1,00-0,84 (1Н, m).

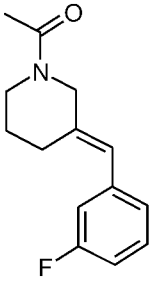
Проміжна сполука 224: 1-[3-(3-Фторбензил)піперидин-1-іл]етанон



[00565] Суміш 1-{3-[1-(3-фторфеніл)метиліден]піперидин-1-іл}етанону (Проміжна сполука 225, 0,7 г), гідроксиду паладію (20 % на вуглеці, 0,07 г) в етилацетаті (20 мл) і IMS (1 мл) дегазували азотом/продуванням вакуумом. Суміш перемішували в атмосфері водню протягом 21,5 годин. Суміш відфільтрували, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 1-[3-(3-фторбензил)піперидин-1-іл]етанону (0,66 г).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,31-7,17 (1Н, m), 6,97-6,80 (3Н, m), 4,52-4,43 (0,5Н, m), 4,41-4,31 (0,5Н, m), 3,76-3,65 (0,5Н, m), 3,65-3,55 (0,5Н, m), 3,07-2,95 (0,5Н, m), 2,82-2,62 (1,5Н, m), 2,60-2,49 (1Н, m), 2,45-2,33 (1Н, m), 2,08 (1,5Н, s), 1,95 (1,5Н, s), 1,83-1,63 (3Н, m), 1,50-1,32 (1Н, m), 1,29-1,09 (1Н, m).

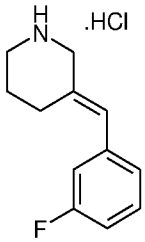
Проміжна сполука 225: 1-{3-[1-(3-Фторфеніл)метиліден]піперидин-1-іл}етанон



[00566] Ацетилхлорид (0,515 мл) додали до суміші 3-[1-(3-фторфеніл)метиліден]-піперидину гідрохлориду (Проміжна сполука 226, 1,5 г) і N, N-диізопропіл-N-етиламіну (2,52 мл) в безводному ТГФ (50 мл) при 0 °С в атмосфері азоту. Суміш залишили нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Суміш розвели водою (100 мл) і екстрагували ефіром, промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 75-100 %, для одержання 1-{3-[1-(3-фторфеніл)-метиліден]піперидин-1-іл}етанону (1,38 г).

^{1}Н ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,37-7,21 (1Н, m), 7,04-6,82 (3Н, m), 6,48-6,26 (1Н, 4s), 4,39-4,00 (2Н, m), 3,72-3,48 (2Н, m), 2,61-2,41 (2Н, m), 2,18-2,02 (3Н, 4s), 1,83-1,61 (2Н, m).

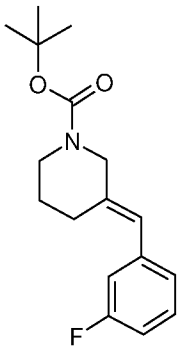
Проміжна сполука 226: 3-[1-(3-Фторфеніл)метиліден]піперидину гідрохлорид



[00567] Розчин HCl в діоксані (4 М, 30 мл) додали до розчину трет-Бутилу 3-[1-(3-фторфеніл)метиліден]піперидин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 227, 2,38 г) в ефірі (30 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш концентрували in vacuo, а залишок обробили ефіром. Тверду речовину зібрали фільтрацією, промили ефіром і висушили під вакуумом для одержання 3-[1-(3-фторфеніл)метиліден]піперидину гідрохлориду (1,64 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$), соотношение E і Z ізомерів 3:2, δ: 9,34 (2H, br s), 7,48-7,37 (1H, m), 7,22-7,00 (3H, m), 6,59 (1H, s), 3,78-3,68 (2H, m), 3,13 (2H, m), 2,52 (1,2H, m), 2,43 (0,8H, m), 1,84 (1,2H, m), 1,76 (0,8H, m).

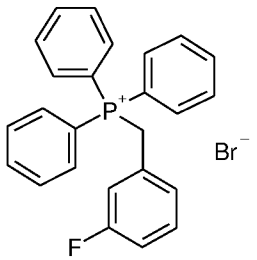
Проміжна сполука 227: трет-Бутилу 3-[1-(3-фторфеніл)метиліден]піперидин-1-карбоксилат



[00568] (3-Фторбензил)трифенілфосфонію бромід (Проміжна сполука 228, 5,3 г) частинами додали до розчину трет-бутоксиду натрію (1,06 г) в безводному ТГФ (20 мл) при кімнатній температурі і перемішували суміш протягом 30 хвилин. По краплині додали розчин трет-Бутилу 3-оксопіперидин-1-карбоксилату (2 г) в безводному ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі і перемішували суміш протягом 24 годин. Суміш розвели водою (100 мл) і екстрагували ефіром (100 мл), промили насиченим сольовим розчином, висушили (Na2SO4) і відфільтрували. Фільтрат концентрували in vacuo, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетату і циклогексану з градієнтом 0-20 %, для одержання трет-Бутилу 3-[1-(3-фторфеніл)-метиліден]піперидин-1-карбоксилату (1,42 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$), співвідношення E і Z ізомерів 3:2, δ: 7,33-7,21 (1H, m), 7,05-6,85 (3H, m), 6,37 (0,6H, s), 6,28 (0,4H, s), 4,16 (0,8H, s), 4,00 (1,2H, s), 3,50 (2H, t), 2,50 (1,2H, m), 2,39 (0,8H, m), 1,72 (0,8H, m), 1,62 (1,2H, m), 1,48 (5,4H, s), 1,34 (3,6H, br s).

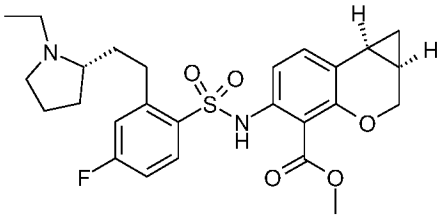
Проміжна сполука 228: (3-Фторбензил)трифенілфосфонію бромід



[00569] Суміш 3-фторбензилброміду (5 г) і трифенілфосфіну (6,94 г) в толуолі (50 мл) нагрівали з дефлегматором протягом 3 годин. Після охолодження тверду речовину зібрали фільтрацією, промили толуолом і висушили під вакуумом при 50 °C для одержання (3-фторбензил)трифенілфосфонію броміду (10,1 г).

^{1}H ЯМР (ДМСО-d_6) δ: 7,96-7,87 (3H, m), 7,81-7,64 (12H, m), 7,35-7,26 (1H, m), 7,20-7,11 (1H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 6,78-6,70 (1H, m), 5,21 (2H, d).

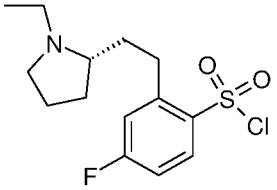
Проміжна сполука 229: метилу (1aR, 7bS)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-2-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилат



[00570] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 95, виходячи з 2-[2-((R)-1-етилпіролідин-2-іл)-етил]-4-фторбензолсульфонілхлориду (Проміжна сполука 230) і метилу (1aR, 7bS)-5-аміно-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбоксилату (Проміжна сполука 42A).

ЖХМС (Спосіб A), час утримування 2,30 (M+H) 503.

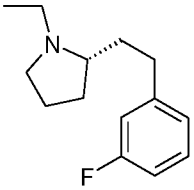
Проміжна сполука 230: 2-[2-((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)етил]-4-фторбензолсульфонілхлорид



[00571] Одержали таким самим способом, як Проміжну сполуку 96, виходячи з (R)-1-етил-2-[2-(3-фторфеніл)етил]піролідину (Проміжна сполука 231).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 8,11 (1H, dd), 7,42 (1H, dd), 7,14 (1H, t), 3,93 (1H, m), 3,46-3,21 (2H, m), 3,13 (1H, m), 2,91 (2H, m), 2,43 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,11 (3H, m), 1,50 (3H, t).

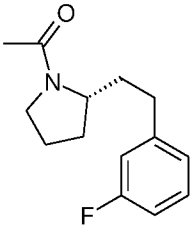
Проміжна сполука 231: (R)-1-Етил-2-[2-(3-фторфеніл)етил]піролідин



[00572] Розчин 1-{(R)-2-[2-(3-фторфеніл)етил]піролідин-1-іл}етанону (Проміжна сполука 232, 0,48 г) в ТГФ (20 мл) охолодили до 0 °C і обробили розчином алюмогідриду літію (2 M в ТГФ, 3,6 мл) в атмосфері азоту. Одержану суміш залишили нагріватись до кімнатної температури, потім нагрівали до 60 °C протягом ночі. Суміш охолодили до 0 °C і обробили водою (0,35 мл), 4H розчином гідроксиду натрію (0,35 мл) і додатковою кількістю води (0,9 мл). До суспензії додали порошок бісульфату натрію і відфільтрували завись через Целіт, а фільтрат випарили до сухого залишку для одержання (R)-1-етил-2-[2-(3-фторфеніл)етил]піролідину (0,41 г) у вигляді маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,22 (1H, m), 6,96 (1H, d), 6,87 (2H, m), 3,18 (1H, dd), 2,87 (1H, m), 2,69 (1H, m), 2,55 (1H, m), 2,20 (1H, dq), 2,12-1,91 (4H, m), 1,75 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,10 (3H, t). H ЯМР 205205

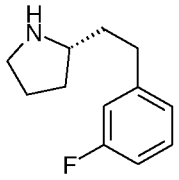
Проміжна сполука 232: 1-{(R)-2-[2-(3-Фторфеніл)етил]піролідин-1-іл}етанон



Ацетилхлорид (0,29 мл) додали до розчину N, N-диізопропіл-N-етиламіну (0,71 мл) і (R)-2-[2-(3-фторфеніл)етил]-піролідину (Проміжна сполука 233, 0,39 г) в ДХМ (30 мл) і перемішували суміш протягом 1,5 годин. Суміш промили 1M HCl, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку для одержання 1-{(R)-2-[2-(3-фторфеніл)етил]-піролідин-1-іл}етанону (0,48 г) у вигляді маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР (d_6-ДМСО, 80 °C) δ: 7,28 (1H, q), 7,02 (2H, t), 6,92 (1H, t), 3,93 (1H, br s), 3,41 (2H, m), 2,60 (2H, m), 2,05-1,54 (6H, m), 1,90 (3H, t).

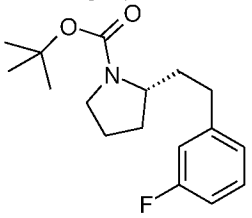
Проміжна сполука 233: (R)-2-[2-(3-Фторфеніл)етил]піролідин



[00573] Трифтороцтову кислоту (5 мл) додали до розчину трет-Бутилу (R)-2-[2-(3-фторфеніл)етил]-піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 234, 0,55 г) в ДХМ (5 мл) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок розчинили в невеликій кількості метанолу і загрузили на 20 г картридж SCX-2 SPE, промили метанолом, потім елюювали 2 М аміаку в метанолі для одержання (R)-2-[2-(3-фторфеніл)-етил]піролідину (0,39 г).

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,23 (1H, q), 6,97 (1H, d), 6,88 (2H, m), 2,99 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,69 (2H, m), 1,91 (1H, m), 1,75 (3H, m), 1,61 (1H, br s), 1,28 (1H, m).

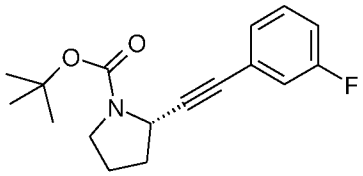
Проміжна сполука 234: трет-Бутилу (R)-2-[2-(3-фторфеніл)етил]піролідин-1-карбоксилат



[00574] Розчин трет-Бутилу (S)-2-(3-фторфенілетиніл)піролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 235, 1,26 г) в IMS (70 мл) обережно додали до 20 % паладію на вуглеці (0,6 г) в атмосфері двоокису вуглецю. Суміш дегазували під вакуумом і помістили в атмосферу водню. Цей прийом повторили три рази, потім суміш перемішували в атмосфері водню протягом 18 годин. Суміш відфільтрували через Целіт, а фільтрат випарили до сухого залишку. Залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ і пентану з градієнтом 0-100 %, для одержання трет-Бутилу (R)-2-[2-(3-фторфеніл)етил]піролідин-1-карбоксилату (0,55 г) у вигляді маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,21 (1H, br m), 6,99-6,81 (3H, br m), 3,80 (1H, br d), 3,37 (2H, br d), 2,61 (2H, br m), 1,97 (2H, br m), 1,83 (2H, m), 1,65 (2H, br m), 1,45 (9H, s).

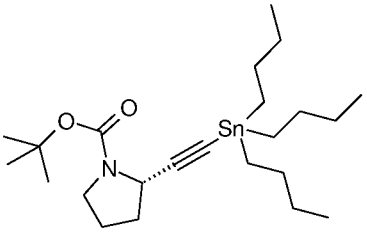
Проміжна сполука 235: трет-Бутилу (S)-2-(3-фторфенілетиніл)піролідин-1-карбоксилат



[00575] Суспензію 3-фторбромбензолу (0,62 мл), тріс(дибензиліденацетон)дипаладію (0) (0,276 г), три-трет-бутилфосфонію тетрафторборату (0,165 г) і трет-Бутилу (S)-2-трибутилстананілетинілпіролідин-1-карбоксилату (Проміжна сполука 236, 2,94 г) в безводному толуолі (40 мл) дегазували в атмосфері азоту і перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ДХМ і пентану з градієнтом 0-100 %, для одержання трет-Бутилу (S)-2-(3-фторфенілетиніл)піролідин-1-карбоксилату (1,26 г) у вигляді маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 7,25 (1H, m), 7,16 (1H, br d), 7,08 (1H, br d), 6,99 (1H, br t), 4,69 (1H, br d), 3,51 (1H, br s), 3,37 (1H, br s), 2,11 (3H, br m), 1,94 (1H, br s), 1,49 (9H, s).

Проміжна сполука 236: трет-Бутилу (S)-2-трибутилстананілетинілпіролідин-1-карбоксилат



[00576] н-Бутиллітій (2,5 М розчин в гексані, 11 мл) по краплині додали до охолодженого розчину трет-Бутилу (S)-2-етиніл піролідин-1-карбоксилату (одержаного згідно з публікацією A Paul et al, Tetrahedron, 2006, 62, 8919, 4,49 г) в сухому ТГФ (230 мл) в атмосфері азоту,

підтримуючи температуру нижче -65 °С. Після завершення додавання суміш перемішували при -78 °С протягом 15 хвилин, потім залишили нагріватись до 0 °С і перемішували протягом 2,5 годин. По краплині додавали трибутилолова хлорид (7,7 мл) протягом п'яти хвилин, і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Суміш охолодили до 0 °С і додали насичений розчин бікарбонату натрію, підтримуючи температуру нижче 15 °С. Шари розділили, а водний шар екстрагували етилацетатом, промили насиченим розчином бікарбонату натрію, водою, висушили ($MgSO_4$) і відфільтрували. Фільтрат випарили до сухого залишку, а залишок очистили хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю пентану і етилацетату з градієнтом 0-7,5 %, для одержання трет-Бутилу (S)-2-трибутилстананілетинілпіролідин-1-карбоксилату (0,39 г) у вигляді маслянистої речовини.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ: 4,41 (1H, br s), 3,45 (1H, br m), 3,28 (1H, br s), 2,03 (3H, br m), 1,86 (1H, br s), 1,54 (6H, m), 1,48 (9H, s), 1,33 (6H, q), 0,95 (6H, t), 0,90 (9H, t).

Біологічний приклад:

[00577] Сполуки випробовували на їх здатність інгібувати активність рекомбінантної MetAP2 людини, застосовуючи такий аналіз.

[00578] Рекомбінантну MetAP2 людини, експресовану в клітинах Sf9 з наступною афінною очисткою і обробкою ЕДТК для видалення катіону ендогенного активного сайту, діалізували протии $MnCl_2$ для одержання марганцевого ферменту, використаного в аналізі. Аналіз виконували протягом 30 хвилин при 25°С в 50 мМ буфері HEPES, що містить 100 мМ NaCl, pH 7,5, в присутності 0,75 мМ метіонін-аланін-серинового (MAS) субстрату і 50 мкг/мл амінокислотної оксидази з використанням розведення очищеної MetAP2, що дає більше ніж 3-кратне відношення сигнал:шум. Виявляли розщеплення субстрату під дією MetAP2 і окислення вільного метіоніну амінокислотною оксидазою і кількісно вимірювали за допомогою флуоресценції, викликаної реагентом "червоний Amplex" (10-ацетил-3,7-дигідроксифеноксазин), в комбінації з пероксидазою хріну, яка виявляє H_2O_2, що вивільняється на стадії окислення. Флуоресцентний сигнал виявляли за допомогою багатопроменевого флуориметра. Перед додаванням в аналітичний буфер сполуки розвели в ДМСО, кінцева концентарція ДМСО в аналізі склала 1 %.

[00579] IC50 визначили як концентрацію, при якій сполука досягає 50 % відносно контрольного інгібування. Значення IC50 розрахували за допомогою пакета програмного забезпечення XLfit (версія 2.0.5).

[00580] Сполуки згідно з даним винаходом показали активність в аналізі цього Прикладу, яка показана в таблиці нижче, де А являє собою < 0,05 мкМ, В являє собою IC50 від 0,05 мкМ до 0,5 мкМ, і С являє собою IC50 > 0,5 мкМ.

назва сполуки	активність
Цис-(3aRS, 9bRS)-7-(Бензолсульфоніламіно)-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота	B
Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-діетиламінопропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота	B
Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(3-{Піролідин-1-іл}пропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота	A
Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота	A
Перший елюйований енантіомер цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти	A
Другий елюйований енантіомер цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти	B
7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти форміатна сіль	A
7-(Бензолсульфоніламіно))-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти форміатна сіль	A
Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2,3a, 4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонова кислота	A
5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A

назва сполуки	активність
(1aS, 7bR) 5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aR, 7bS) 5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-[2-((E)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
Цис-(3aRS, 9bRS)-7-[2-(4-диметиламін-бутиламіно)-бензолсульфоніламіно]-1,3a, 4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонова кислота	B
(1aR, 7bS)-5-[2-(3-діетиламінопропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
Перший елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	B
Другий елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	A
(1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-3-Етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	A
Перший елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	A
Другий елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
Перший елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	B
Другий елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
Перший елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	C
Другий елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	A
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
Перший елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	B
Другий елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	A
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(5-диметиламінопентиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B

назва сполуки	активність
(1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-Гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
Перший елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	B
Другий елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(4-Етилпіперазин-1-іл)-етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Азетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(3-Гідроксіазетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-{2[(Z)-3-(Азетидин-1-іл)пропіл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобутил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[N-(4-диметиламінобутил)-N-метиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	C
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-метил]-4-фтор-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-Етилазетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-Етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)-метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(Піролідин-1-іл)-етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
Перший елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	B
Другий елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-((R)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	A
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Етилпіролідин-2-іл)карбоніламінометил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутириламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2-((S)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропілкарбамоїл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B

назва сполуки	активність
(1aRS, 7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-Етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-Етилпіролідин-2-іл)етиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)етиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(3-N, N,-діетиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)карбоніламіно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[(1-Етилазетидин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
Перший елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	B
Другий елюйований енантіомер (1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти	A
(1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламінометил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-Етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламіно-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)-4-фтор-бензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)аміно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Етилпіролідин-3-ілметил)аміно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(4-Етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-[2-(1-Етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-(1-Етилазетидин-3-іл)етил]-4-фтор-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((S)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Етилпіролідин-3-іламіно)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[((R)-1-Етилпіролідин-3-іл)аміно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)аміно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-(2-{[((R)-1-Етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]-метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B

назва сполуки	активність
(1aRS, 7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламіно-2-метилпроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	A
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-Етилпіролідин-3-іл)етиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aRS, 7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-Етилпіролідин-3-іл)етиламіно]-бензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aR, 7bS)-5-[2-((S)-1-Етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aR, 7bS)-5-[2-((R)-1-Етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aR, 7bS) -5-[2-(1-Етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонова кислота	B
(1aR, 7bS)-5-{2-[2-((R)-1-Етилпіролідин-2-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a, 2,7b-тетрагідроциклопропа-[c]хромен-4-карбонова кислота	B

Включення шляхом посилань

[00581] Всі публікації і патенти, згадані в даному документі, включаючи ті, які перелічені нижче, включені до даного документу шляхом посилання в повному обсязі і для всіх цілей так, як ніби то кожна окрема публікація або патент були спеціально і окремо включені шляхом посилання. У випадку протиріч слід керуватись даним описом, включаючи будь-які визначення в даному документі.

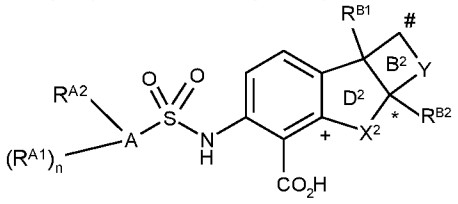
Еквіваленти

[00582] Незважаючи на те, що були розглянуті конкретні варіанти здійснення винаходу, наданий вище опис являється лише ілюстративним, а не обмежуючим. З огляду на даний опис фахівцям в даній галузі стануть зрозумілими чисельні варіації згідно з даним винаходом. Повний масштаб згідно з даним винаходом слід визначати з посиланням на формулу винаходу разом з обсягом еквівалентів і даний опис разом з такими варіаціями.

[00583] Якщо не вказане інше, то всі числові значення, що виражають кількості інгредієнтів, умови реакції і так далі, що використані в описі та формулі винаходу, слід розуміти як такі, що змінюються у всіх випадках за допомогою терміну "приблизно". Відповідно, якщо не вказано інше, то числові параметри, наведені в описі винаходу та прикладеній формулі, є наближеннями, які можуть змінюватись залежно від заданих властивостей, які необхідно одержати згідно з даним винаходом.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Трициклічна сполука, представлена формулою II:



, II

де:

B^2 являє собою 3-6-членне насичене гетероциклічне або карбоциклічне кільце;

при цьому кільце B^2 необов'язково заміщене одним або більше атомами фтору біля будь-якого з доступних атомів вуглецю;

D^2 являє собою 5-7-членне гетероциклічне або карбоциклічне кільце;

при цьому B^2 конденсоване з D^2, так що два атоми, спільні для B^2 і D^2, є атомами вуглецю;

X^2 являє собою $^+$-W^2-$C(R^{D5}R^{D6})$-*; при цьому $^+$ і * вказують точки приєднання X^2, як показано у формулі II;

Y вибраний з групи, що складається із: зв'язку, *-O-CH_2-$^{\#}$ і *-O-CH_2-CH_2-$^{\#}$; при цьому * і $^{\#}$ вказують точки приєднання Y, як показано у формулі II;

W^2 вибраний з групи, яка складається з O або $N(R^{N2})$;

A являє собою феніл;

R^{B1} і R^{B2} незалежно вибрані з групи, яка складається з H, F, OH, CN, C_{1-2}алкокси або C_{1-3}алкілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкокси необов'язково заміщені групою, яка вибрана з OH, C_{1-2}алкокси, CN, або одним або більше атомами фтору;

R^{A1} вибраний, незалежно для кожного випадку, з групи, яка складається з водню, гідроксилу, ціано, галогену, C_{1-4}алкілу або C_{1-3}алкокси; при цьому C_{1-4}алкіл або C_{1-3}алкокси необов'язково заміщений одним або більше атомами фтору;

n дорівнює 0, 1 або 2;

R^{A2} вибраний з групи, яка складається з водню, R^iR^jN-, гетероциклілу, гетероциклілокси і гетероцикліл-(NR^a)-; при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з R^g, і при цьому, якщо зазначений гетероцикліл містить фрагмент -NH, то цей азот може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h; або

R^{A2} вибраний з групи, яка складається з: C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$- (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкіл-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкоксіC_{1-6}алкіл-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-(NR^a)-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-SO_2, C_{1-6}алкіл-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)C_{1-6}$алкіл-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкоксі-C_{1-6}алкіл можуть бути необов'язково заміщені R^p, фенілом, фенокси, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарил-(NR^a)-, гетероциклілом, гетероциклілокси або гетероцикліл-$N(R^a)$-; і при цьому вказаний гетероарил або феніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з R^f; і при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з R^g; і при цьому, якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент -NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h;

R^{D5} і R^{D6}, кожен незалежно, вибрані з групи, яка складається з водню, фтору, гідроксилу, ціано, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщені замісником або замісниками, вибраними з групи, яка складається з: одного або більше атомів фтору, ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{N2} вибраний з групи, яка складається з водню або C_{1-2}алкілу;

R^a і R^b незалежно вибрані, для кожного випадку, з групи, яка складається з водню і C_{1-3}алкілу; при цьому C_{1-3}алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з фтору, ціано, оксо і гідроксилу;

або R^a і R^b, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-6-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; при цьому вказане 4-6-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з фтору, ціано, оксо або гідроксилу;

R^f незалежно вибраний, для кожного випадку, з групи, яка складається з R^p, водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$- (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$- можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з R^p;

R^g незалежно вибраний, для кожного випадку, з групи, яка складається з R^p, водню, оксо, C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$- (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$- можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що вибрані з R^p;

R^h незалежно вибраний, для кожного випадку, з групи, яка складається з водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-, R^iR^jN-карбоніл- і R^iR^jN-SO_2; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}алкеніл, C_{3-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл і C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл- можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з R^p;

R^i і R^j незалежно вибрані, для кожного випадку, з групи, яка складається з водню, C_{1-4}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, гетероциклілу і гетероциклілкарбонілу; причому C_{1-4}алкіл і C_{3-6}циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з фтору, гідроксилу,

ціано, R^aR^bN-, R^aR^bN-карбоніл- і C_{1-3}алкокси, і при цьому гетероцикліл і гетероциклілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, гало-C_{1-6}-алкілу, гідроксил-C_{1-6}-алкілу, R^aR^bN-C_{1-6}алкілу- і C_{1-6}-алкоксі-C_{1-6}-алкілової групи; і при цьому, якщо вказаний гетероцикліл або гетероциклілкарбоніл містить фрагмент -NH, то вказаний атом азоту може бути необов'язково заміщений однією або більше групами C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$- і C_{1-6}-алкілкарбонілу; або R^i і R^j, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; причому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщене біля атома вуглецю одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з фтору, гідроксилу, оксо, ціано, C_{1-6}алкілу, C_{1-6}алкокси, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO_2- і R^aR^bN-карбоніл-; при цьому вказаний C_{1-6}алкіл або C_{1-6}алкокси може бути необов'язково заміщений фтором, гідроксилом або ціано; і при цьому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщене біля атома азоту одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з C_{1-6}алкілу і R^aR^bN-карбоніл-; і при цьому зазначений C_{1-6}алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з фтору, гідроксилу, ціано;

R^p незалежно вибраний, для кожного випадку, з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-6}алкокси, R^iR^jN-, R^iR^jN-карбоніл-, R^iR^jN-SO_2- і R^iR^jN-карбоніл-$N(R^a)$-;

і її фармацевтично прийнятні солі і стереоізомери.

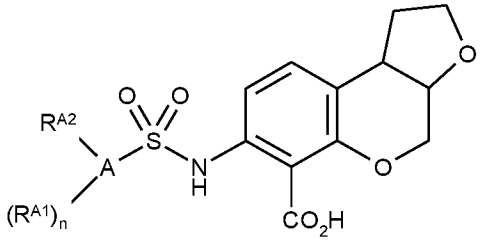
2. Трициклічна сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R^{D5} і R^{D6} незалежно вибрані, для кожного випадку, з групи, яка складається з водню, фтору, ціано і C_{1-2}алкілу.

3. Трициклічна сполука за будь-яким з пп. 1-2, яка **відрізняється** тим, що R^{D5} і R^{D6} являють собою водень.

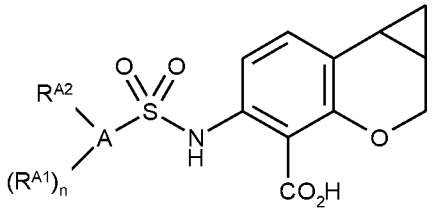
4. Трициклічна сполука за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що R^{B1} вибирають з групи, яка складається з H, F і C_{1-2}алкілу.

5. Трициклічна сполука за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що Y являє собою зв'язок.

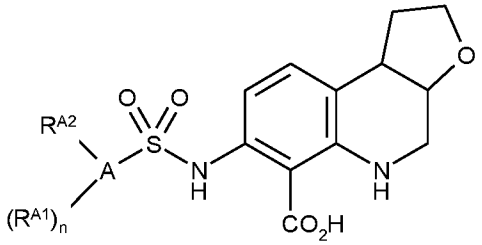
6. Трициклічна сполука за п. 1, яка **відрізняється** тим, що ця сполука представлена:



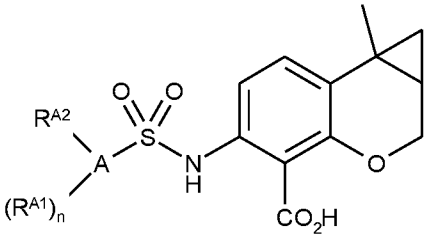
, Ia



, Ib



Ic або



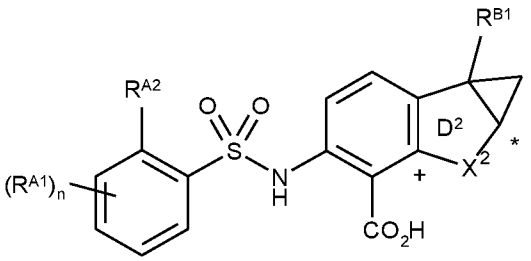
Ig.

7. Трициклічна сполука за п. 6, яка **відрізняється** тим, що R^{A1} вибраний з групи, яка складається з водню, галогену, C_{1-2}алкілу і C_{1-2}алкокси; причому C_{1-2}алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше атомами фтору.

8. Трициклічна сполука за будь-яким з пп. 6-7, яка **відрізняється** тим, що R^{A2} вибраний з групи, яка складається з водню, R^iR^jN, гетероциклілу, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси; причому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^g; і при цьому, якщо зазначений гетероцикліл містить фрагмент -NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h; і при цьому зазначені C_{1-6}алкіл, C_{3-6}алкеніл, C_{3-6}циклоалкіл і C_{1-6}алкокси можуть бути необов'язково заміщені однією або більше групами R^p.

9. Трициклічна сполука за будь-яким з пп. 6-8, яка **відрізняється** тим, що R^{A2} вибраний з групи, яка складається з 3-(N,N-діетиламіно)пропілу, 3-(піролідин-1-іл)пропілу, (Z)-3-(N,N-діетиламіно)проп-1-енілу, (Z)-3-(азетидин-1-іл)проп-1-енілу і (Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-енілу.

10. Трициклічна сполука, представлена формулою IV:



, IV

де

D^2 являє собою 5-7-членне частково ненасичене гетероциклічне або карбоциклічне кільце;

X^2 являє собою $^+$-W^2-$C(R^{D5}R^{D6})$; при цьому + і * вказують точки приєднання X^2, як показано у формулі IV;

W^2 вибраний з групи, яка складається з O або $N(R^{N2})$;

R^{B1} вибраний з групи, яка складається з H, F, OH, CN, C_{1-2}алкокси або C_{1-3}алкілу; при цьому C_{1-3}алкіл і C_{1-2}алкокси необов'язково заміщені групою, вибраною з OH, C_{1-2}алкокси, CN, або одним або більше атомами фтору;

R^{A1} вибраний, незалежно для кожного випадку, з групи, яка складається з водню, гідроксилу, ціано, галогену, C_{1-4}алкілу або C_{1-3}алкокси; при цьому C_{1-4}алкіл або C_{1-3}алкокси необов'язково заміщений одним або більше атомами фтору; n дорівнює 0, 1 або 2;

R^{A2} вибраний з групи, яка складається з водню, R^iR^jN-, гетероциклілу, гетероциклілокси і гетероцикліл-(NR^a)-; при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з R^g, і при цьому, якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент -NH, то цей азот може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h; або

R^{A2} вибраний з групи, яка складається з: C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$- (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-(NR^a)-, C_{1-6}алкіл-(NR^a)-карбоніл-(NR^a)-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкіл-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-(NR^a)-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкоксіC_{1-6}алкіл-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{3-6}алкенілокси, C_{3-6}алкінілокси, C_{3-6}циклоалкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-, C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-SO_2-, C_{1-6}алкіл-SO_2-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-$N(R^a)$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-(NR^a)-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкіл-$N(R^a)$-карбоніл-C_{1-6}алкіл-, C_{1-6}алкоксіC_{1-6}алкіл можуть бути необов'язково заміщені R^p, фенілом, фенокси, гетероарилом, гетероарилокси, гетероарил-(NR^a)-, гетероциклілом, гетероциклілокси або гетероарил-$N(R^a)$-; і при цьому вказаний гетероарил або феніл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з R^f; і при цьому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з R^g; і при цьому, якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент -NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h;

R^{D5} і R^{D6}, кожен незалежно, вибрані з групи, яка складається з водню, фтору, гідроксилу, ціано, C_{1-2}алкілу або C_{1-2}алкокси; при цьому C_{1-2}алкіл і C_{1-2}алкокси можуть бути необов'язково заміщені замісником або замісниками, вибраними з групи, яка складається з: одного або більше атомів фтору, ціано, гідроксилу або $N(R^aR^b)$;

R^{N2} вибраний з групи, яка складається з водню або C_{1-2}алкілу;

R^a і R^b незалежно вибрані, для кожного випадку, з групи, яка складається з водню і C_{1-3}алкілу; при цьому C_{1-3}алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з фтору, ціано, оксо і гідроксилу;

або R^a і R^b, разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-6-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; при цьому вказане 4-6-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщене одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з фтору, ціано, оксо або гідроксилу;

R^f незалежно вибраний, для кожного випадку, з групи, яка складається з R^p, водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$- (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-$N(R^a)$- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-(NR^a)-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-(NR^a)-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-(NR^a)- можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з R^p;

R^g незалежно вибраний, для кожного випадку, з групи, яка складається з R^p, водню, оксо, C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$- (при цьому w дорівнює 0, 1 або 2), C_{1-6}алкілкарбоніл-(NR^a)- і C_{1-6}алкоксикарбоніл-(NR^a)-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{2-6}алкеніл, C_{2-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл, C_{1-6}алкокси, C_{1-6}алкіл-$S(O)_w$-, C_{1-6}алкілкарбоніл-(NR^a)-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-(NR^a)- можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що вибрані з R^p;

R^h незалежно вибраний, для кожного випадку, з групи, яка складається з водню, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл-, R^iR^jN-карбоніл- і R^iR^jN-SO_2-; при цьому C_{1-6}алкіл, C_{3-6}алкеніл, C_{3-6}алкініл, C_{3-6}циклоалкіл і C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$-, C_{1-6}алкоксикарбоніл- можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що вибрані з R^p;

R^i і R^j незалежно вибрані, для кожного випадку, з групи, яка складається з водню, C_{1-4}алкілу, C_{3-6}циклоалкілу, гетероциклілу і гетероциклілкарбонілу; причому C_{1-4}алкіл і C_{3-6}циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, що вибрані з фтору, гідроксилу, ціано, R^aR^bN-, R^aR^bN-карбоніл- і C_{1-3}алкокси, і при цьому гетероцикліл і гетероциклілкарбоніл можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з C_{1-6}алкілу, C_{2-6}алкенілу, C_{2-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси, гало-C_{1-6}-алкілу, гідроксил-C_{1-6}-алкілу, R^aR^bN-C_{1-6}алкілу- і C_{1-6}-алкоксіC_{1-6}-алкілової групи; і при цьому, якщо зазначений гетероцикліл або гетероциклілкарбоніл містить фрагмент -NH, то зазначений атом азоту може бути необов'язково заміщений однією або більше групами C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}алкінілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкіл-$S(O)_2$- і C_{1-6}-алкілкарбонілу; або R^i і R^j, взяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членне гетероциклічне кільце, яке може мати додатковий гетероатом, вибраний з O, S або N; причому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщене біля атома вуглецю одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з фтору, гідроксилу, оксо, ціано, C_{1-6}алкілу, C_{1-6}алкокси, R^aR^bN-, R^aR^bN-SO_2- і R^aR^bN-карбоніл-; при цьому вказаний C_{1-6}алкіл або C_{1-6}алкокси може бути необов'язково заміщений фтором, гідроксилом або ціано; і при цьому вказане 4-7-членне гетероциклічне кільце може бути необов'язково заміщене біля атома азоту одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з C_{1-6}алкілу і R^aR^bN-карбоніл-; і при цьому зазначений C_{1-6}алкіл може бути необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, яка складається з фтору, гідроксилу, ціано;

R^p незалежно вибраний, для кожного випадку, з групи, яка складається з галогену, гідроксилу, ціано, C_{1-6}алкокси, R^iR^jN-, R^iR^jN-карбоніл-, R^iR^jN-SO_2- і R^iR^jN-карбоніл-N(R^a)-;

і її фармацевтично прийнятні солі і стереоізомери.

11. Трициклічна сполука за п. 10, яка **відрізняється** тим, що R^{A1} вибраний з водню і фтору.

12. Трициклічна сполука за будь-яким з пп. 10-11, яка **відрізняється** тим, що R^{A2} вибраний з групи, яка складається з водню, R^iR^jN, гетероциклілу, C_{1-6}алкілу, C_{3-6}алкенілу, C_{3-6}циклоалкілу, C_{1-6}алкокси; причому вказаний гетероцикліл може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^g; і при цьому, якщо вказаний гетероцикліл містить фрагмент -NH, то цей атом азоту може бути необов'язково заміщений однією або більше групами R^h; і при цьому зазначені C_{1-6}алкіл, C_{3-6}алкеніл, C_{3-6}циклоалкіл і C_{1-6}алкокси можуть бути необов'язково заміщені однією або більше групами R^p.

13. Сполука, вибрана з групи, яка складається з:

цис-(3aRS,9bRS)-7-(бензолсульфоніламіно)-1,3a,4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти;

цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-діетиламінопропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a,4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти;

цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(3-{піролідин-1-іл}пропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a,4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти;

цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a,4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти;

цис-(3aR,9bR)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a,4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти;

цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,3a,4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти;

7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти форміатної солі;

7-(бензолсульфоніламіно)-1,2-дигідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти форміатної солі;

цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,2,3a,4,5,9b-гексагідрофуро[2,3-c]хінолін-6-карбонової кислоти;

(1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-((E)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-7b-метил-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
цис-(3aRS,9bRS)-7-[2-(4-диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,3a,4,9b-тетрагідро-2H-фуро[2,3-c]хромен-6-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-(3-діетиламінопропіл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1-дифтор-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aS,7bR)-5-[2((Z)-3-етиламінопроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aS,7bR)-5-{2[(Z)-3-(піролідин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aS,7bR)-5-[2-(3-диметиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aS,7bR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-(5-диметиламінопентиламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(пропан-2-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((S)-3-гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-((R)-3-гідроксипіролідин-1-іл)амінопроп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aS,7bR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобут-1-еніл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(4-етилпіперазин-1-іл)-етил]-4-фторбензолсульфониламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;

(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(3-гідроксіазетидин-1-іл)проп-1-еніл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2[(Z)-3-(азетидин-1-іл)пропіл]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2((Z)-4-діетиламінобутил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[N-(4-диметиламінобутил)-N-метиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-(1-етилазетидин-3-іл)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-етилпіролідин-3-ілкарбамоїл)метил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(піролідин-1-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aS,7bR)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламінометил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутириламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-(3-диметиламінопропілкарбамоїл)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((S)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[N-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)-N-метилкарбамоїл]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-етилпіролидин-2-іл)етиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-2-іл)етиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-(3-N,N,-діетиламінопропіламіно)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніламіно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[(1-етилазетидин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aS,7bR)-5-[2-((Z)-3-діетиламінопроп-1-еніл)бензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((R)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламінометил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-(2-{N-[((S)-1-етилпіролідин-2-іл)карбоніл]-N-метиламінометил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-(4-диметиламінобутиламіно)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-етилпіролідин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-ілметил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;

(1aRS,7bSR)-5-[2-(4-етил-2-оксопіперазин-1-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-(1-етилпіперидин-4-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-(1-етилазетидин-3-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-азабіцикло[2.2.2]окт-3-ил)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[((S)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-іламіно)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((R)-1-етилпіролідин-3-іл)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[((S)-1-етилпіролідин-3-іл)аміно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-(2-{[((R)-1-етилпіролідин-3-карбоніл)аміно]метил}-4-фторбензолсульфоніламіно)-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-[2-((Z)-3-діетиламіно-2-метилпроп-1-еніл)-4-фторбензолсульфониламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-іл)етиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aRS,7bSR)-5-{2-[2-((S)-1-етилппіролідин-3-іл)етиламіно]бензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-((S)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-((R)-1-етилпіролідин-3-ілоксиметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-[2-(1-етилпіперидин-3-ілметил)-4-фторбензолсульфоніламіно]-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти;
(1aR,7bS)-5-{2-[2-((R)-1-етилпіролідин-2-іл)етил]-4-фторбензолсульфоніламіно}-1,1a,2,7b-тетрагідроциклопропа[c]хромен-4-карбонової кислоти

і їх фармацевтично прийнятних солей, стереоізомерів.

14. Фармацевтично прийнятна композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-13 і фармацевтично прийнятний формотвірний засіб.

15. Спосіб лікування і/або контролювання ожиріння, що включає введення пацієнту, який цього потребує, ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

16. Спосіб ініціації зниження ваги у пацієнта, який потребує цього, що включає введення зазначеному пацієнтові ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-13.

17. Спосіб за п. 15 або 16, який **відрізняється** тим, що пацієнт являє собою людину.

18. Спосіб за п. 15 або 16, який **відрізняється** тим, що пацієнт являє собою кішку або собаку.

19. Спосіб за будь-яким з пп. 15-17, який **відрізняється** тим, що пацієнт має індекс маси тіла, який до зазначеного введення більше або дорівнює близько 30 кг/м^2.

20. Спосіб за будь-яким з пп. 15-19, який **відрізняється** тим, що сполуку вводять перорально.

21. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція складена у вигляді одноразової дози.

22. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція складена для перорального введення.

23. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція складена для внутрішньовенного або підшкірного введення.

24. Спосіб за п. 15 або 16, що включає введення зазначеної сполуки в кількості, достатній для створення інгібування внутрішньоклітинного MetAP2, ефективній для збільшення продукування тіоредоксину у пацієнта і для ініціації мультиорганної стимуляції процесів проти ожиріння у суб'єкта.

25. Спосіб за п. 24, який включає введення зазначеної сполуки в кількості, недостатній для зниження ангіогенезу у пацієнта.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601