



(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 198 174** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 417/12, 417/14, A 61 K 31/26, A 61 P 29/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

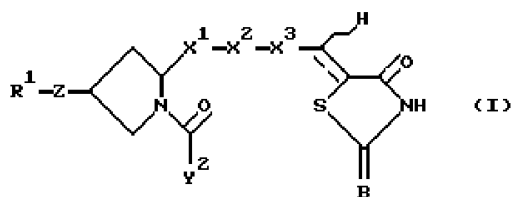
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99119481/04, 27.01.1998
(24) Дата начала действия патента: 27.01.1998
(30) Приоритет: 31.01.1997 JP 9/17962
(46) Дата публикации: 10.02.2003
(56) Ссылки: US 5420289 A, 30.05.1985. JP 7-138258 A, 30.05.1995. WO 95/10508, 20.04.1995. JP 01143897 06.06.1989. SU 1496634 A3, 23.09.1989.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 31.08.1999
(86) Заявка РСТ: JP 98/00307 (27.01.1998)
(87) Публикация РСТ: WO 98/33797 (06.08.1998)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, Малый Златоустинский пер. 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. М.В.Колесниковой, рег.№ 0527

(71) Заявитель: ШИОНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP)
(72) Изобретатель: СЕНО Каори (JP), ОХТАНИ Митсуаки (JP), ВАТАНАБЕ Фумихико (JP)
(73) Патентообладатель: ШИОНОГИ ЭНД КО., ЛТД. (JP)
(74) Патентный поверенный: Колесникова Марина Викторовна

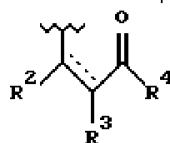
(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА, ОБЛАДАЮЩИЕ ИНГИБИТОРНОЙ АКТИВНОСТЬЮ В ОТНОШЕНИИ ФОСФОЛИПАЗЫ A₂

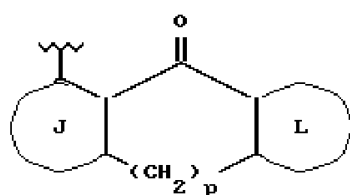
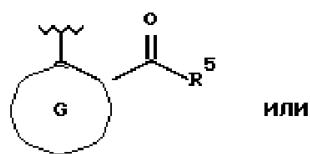
(57) Изобретение относится к производным пирролидина формулы I



где R¹- H, C₁-C₆алкил; фенил, возможно замещенный; бифенил, возможно замещенный; 1H, 5H - пиридо [3,2,1-ij] хинолил; фенил C₁-C₆алкил, необязательно замещенный; бифенил C₁-C₆алкил, необязательно замещенный; бифенилкарбонил; терфенил; нафтил, необязательно замещенный; Z означает -S-, -O-, -OCH₂-, -N(R¹⁶), где R¹⁶- H, C₁-C₆алкил, C₃-C₈циклоалкилC₁-C₆алкил, фенилC₁-C₆алкил, химическая связь; X¹ означает -CO-, -(CH₂)_r-CO-N(R¹⁷), где

R¹⁷ означает H, C₁-C₆ алкил (где r = 0 или 1), -CH₂NHSO₂-, -(CH₂)_s-N (R¹⁸)-CO- (где R¹⁸- H, s=1-3), - CH₂NHCOCH₂O-, -CH₂N (R¹⁹)COCH = CH- (где R¹⁹- H), -CH₂OCH₂-, -CH₂-N (R²⁰)-CH₂- (где R²⁰- H, C₁-C₆алкил, C₁-C₆алкилкарбонил, фенилкарбонил), C₁-C₅алкилен, C₂-C₄алкенилен, химическая связь; X² - фенилен, необязательно замещенный гидрокси, тиофендиил, фурандиил, пиперидиндиил, , химическая связь; X³ - C₁-C₅алкилен, C₂-C₄алкенилен, химическая связь; A - кислород; B и E - каждый независимо означает -O- или -S-; D-H; V¹-CO-; Y² заместитель формулы:





R^2 и R^3 каждый - H; R^4 - фенил, возможно замещенный галогеном; R^5 - фенил, возможно замещенный; цикл G - фенил,

C_3 - C_7 циклоалкил, пиридил, тиенил; цикл J - фенил; L - фенил; $p=0-2$; ----- означает наличие или отсутствие химической связи; (~~~~) - отображает цис- или транс-конфигурацию D относительно E; при условии, что X^1 означает $-CH_2NHCO-$, X^2 означает 1,4-фенилен и X^3 означает химическую связь или C_1 - C_5 алкилен, когда атом углерода, связанный CD и смежный с ним атом углерода в цикле связаны простой связью и V^1 не означает химическую связь, когда X^1 означает $-CH_2O-$; фармацевтически приемлемая соль или гидрат соединения. Соединения I ингибируют фосфолипазу A_2 и могут быть использованы в фармацевтической композиции в качестве активного агента. 2 с. и 14 з.п. ф-лы, 38 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 198 174** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 417/12, 417/14, A 61 K**
31/26, A 61 P 29/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

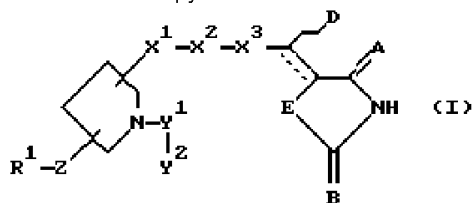
(21), (22) Application: 99119481/04, 27.01.1998
(24) Effective date for property rights: 27.01.1998
(30) Priority: 31.01.1997 JP 9/17962
(46) Date of publication: 10.02.2003
(85) Commencement of national phase: 31.08.1999
(86) PCT application:
JP 98/00307 (27.01.1998)
(87) PCT publication:
WO 98/33797 (06.08.1998)
(98) Mail address:
101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.
10, kv.15, "EVROMARKPAT", pat.pov.
M.V.Kolesnikovoj, reg.No 0527

(71) Applicant:
ShIONOGI EhND KO., LTD. (JP)
(72) Inventor: SENO Kaori (JP),
OKhTANI Mitsuaki (JP), VATANABE Fumikhiko
(JP)
(73) Proprietor:
ShIONOGI EhND KO., LTD. (JP)
(74) Representative:
Kolesnikova Marina Viktorovna

(54) PYRROLIDINE DERIVATIVES EXHIBITING INHIBITORY ACTIVITY WITH RESPECT TO
PHOSPHOLIPASE A₂

(57) Abstract:

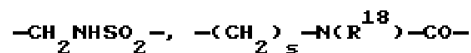
FIELD: organic chemistry, biochemistry, pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to derivatives of pyrrolidine of the formula (I):



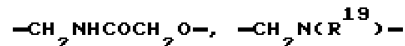
where R¹ means H, C₁-C₆-alkyl, phenyl that can be substituted, biphenyl that can be substituted, 1H, 5H-pyrido[3,2,1-ij]quinolyl, optionally substituted phenyl-C₁-C₆-alkyl, optionally substituted biphenyl-C₁-C₆-alkyl, biphenylcarbonyl, terphenyl, optionally substituted naphthyl; Z means S-, -O-, -OCH₂-, -N(R¹⁶)-, where

R¹⁶ means H, C₁-C₆-alkyl, C₃-C₈-cycloalkyl-C₁-C₆-alkyl, phenyl-C₁-C₆-alkyl, chemical bond; X¹ means -CO-, -(CH₂)_r-CO-N(R¹⁷), where

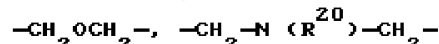
R¹⁷ means H, C₁-C₆-alkyl (where r = 0 or 1);



(where R¹⁸ means H; s = 1-3),

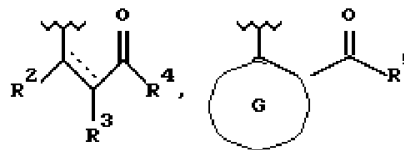


-COCH=CH- (where R¹⁹ means H);

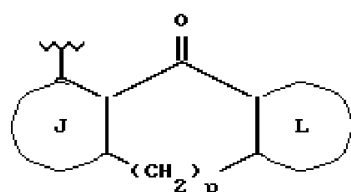


(where R²⁰ means H, C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆-alkylcarbonyl, phenylcarbonyl),

C₁-C₅-alkylene, C₂-C₄-alkenylene, chemical bond; X² means phenylene optionally substituted with hydroxy-group, thiophendiyl, furandiyl, piperidindiyl, -C≡C-, chemical bond; X³ means C₁-C₅-alkylene, C₂-C₄-alkenylene, chemical bond; A means oxygen atom; B and E each means independently -O- or -S-; D means H; V¹ means -CO-; Y² means substitute of the formula:



RU 2198174 C2



where

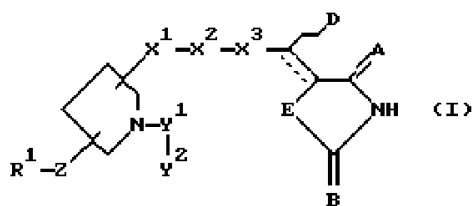
R^2 and R^3 each means H; R^4 means phenyl possibly substituted with halogen atom; R^5 means possibly substituted phenyl; cycle G means phenyl, C_3 - C_7 -cyclo-alkyl, pyridyl, thienyl; cycle J means phenyl; cycle L means phenyl; $p = 0-2$; ----- means the presence or absence of chemical bond; means cis- or trans-configuration D

relatively to E under condition that X^1 means CH_2NHCO- ; X^2 means 1,4-phenylene and X^3 means chemical bond or C_1 - C_5 -alkylene when carbon atom bound CD and adjacent with it carbon in cycle are bound by a single bond and V^1 does not mean chemical bond when X^1 means $-CH_2O-$. Invention relates also to pharmaceutically acceptable salt or hydrate of compound. Compounds of the formula (I) inhibit activity of phospholipase A_2 and can be used as active component in pharmaceutical composition. EFFECT: valuable biochemical properties of compounds. 16 cl, 38 tbl

RU 2198174 C2

Формула изобретения:

1. Производные пирролидина формулы (I)



где R^1 означает атом водорода, прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей фенил C_2-C_4 алкенил, C_1-C_6 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, галоген, C_1-C_6 алкокси, нафтил, бензо-1,3-диоксоланил, 2-пиридил, фенил C_1-C_6 алкил, фенилокси, моно- или дизамещенный amino и N-метилпиразинил, бифенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, тригало C_1-C_6 алкил и гидроксид, терфенил, нафтил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей фенил и галоген, фенил, конденсированный с C_3-C_7 циклоалкилом, 2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо[3,2,1-ij]хинолил, фенил C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил, галоген, фенил, нафтил, тиенил, бензофуранил, фенил C_1-C_6 алкил, фенилокси, моно- или дизамещенный amino и фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил и галоген, бифенил C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, галоген, тригало C_1-C_6 алкил, нитро и amino, нафтил C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный фенилом, и бифенилкарбонил;

Z означает -S-, -O-, -OCH₂-, -N(R^{16})- (где R^{16} означает атом водорода, C_1-C_6 алкил, C_3-C_8 циклоалкил C_1-C_6 алкил или фенил C_1-C_6 алкил), или химическую связь;

X^1 означает -CO-, -(CH₂)_r-CO-N(R^{17})- (где R^{17} означает атом водорода или C_1-C_6 алкил, а r означает целое число от 0 до 1), -CH₂NHSO₂-, -(CH₂)_s-N(R^{18})-CO- (где R^{18} означает атом водорода, а s означает целое число от 1 до 3), -CH₂NHCOCH₂O-, -CH₂N(R^{19})COCH=CH- (где R^{19} означает атом водорода), -CH₂OCH₂-, -CH₂-N(R^{20})-CH₂- (где R^{20} означает атом водорода, C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкилкарбонил или фенилкарбонил), C_1-C_5 алкилен, C_2-C_4 алкенилен или химическую связь;

X^2 означает фенилен, необязательно замещенный гидроксид, тиофендиил,

фурандиил, пиперидиндиил, $-C\equiv C-$ или химическую связь;

X^3 означает C_1-C_5 алкилен,

C_2-C_4 алкенилен или химическую связь;

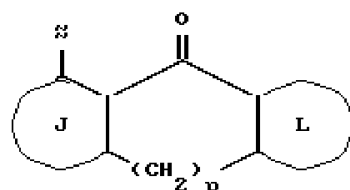
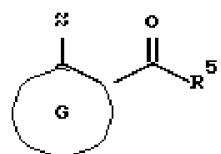
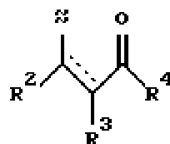
A означает атом кислорода;

B и E каждый независимо друг от друга означает атом кислорода или атом серы;

D означает атом водорода;

Y^1 означает -CO-;

Y^2 означает заместитель формулы



где R^2 и R^3 каждый означает атом водорода;

R^4 означает фенил, который может быть замещен галогеном;

R^5 означает фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил, галоген, amino и моно- или дизамещенный amino, C_3-C_7 циклоалкил, тиенил и фурил;

цикл G означает фенил, C_3-C_7 циклоалкил, пиридил или тиенил;

цикл J означает фенил;

цикл L означает фенил;

r означает целое число от 0 до 2;

пунктирная линия (----) означает наличие или отсутствие химической связи;

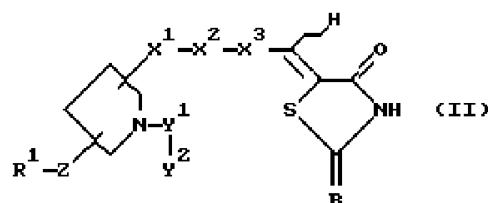
волнистая линия (~) отображает цис- или транс-конфигурацию D относительно E;

при условии, что X^1 означает -CH₂NHCO-,

X^2 означает 1,4-фенилен и X^3 означает химическую связь или C_1-C_5 алкилен, когда атом углерода, связанный с D, и смежный с ним атом углерода в цикле связаны простой связью, и Y^1 не означает химическую связь, когда X^1 означает -CH₂O-;

фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

2. Соединение по п.1, представленное формулой (II)

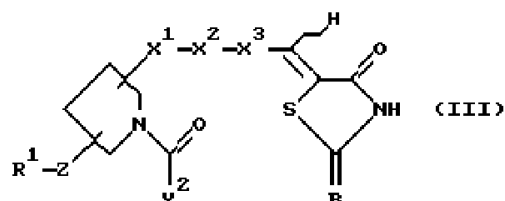


где R^1 , Z, X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 и B имеют значения, указанные выше, волнистая линия

означает цис- и транс-конфигурацию атома водорода относительно атома серы, при условии, что Y^1 не означает химическую связь, когда X^1 означает $-CH_2O-$,

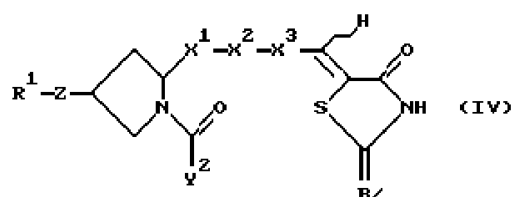
фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

3. Соединение по п.1, представленное формулой (III)



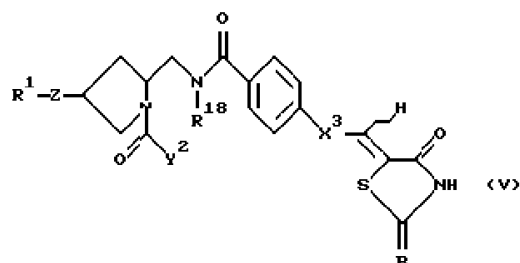
где R^1 , Z, X^1 , X^2 , X^3 , Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

4. Соединение по п.1, представленное формулой (IV)



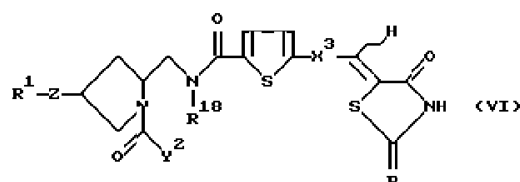
где R^1 , Z, X^1 , X^2 , X^3 , Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

5. Соединение по п.1, представленное формулой (V)



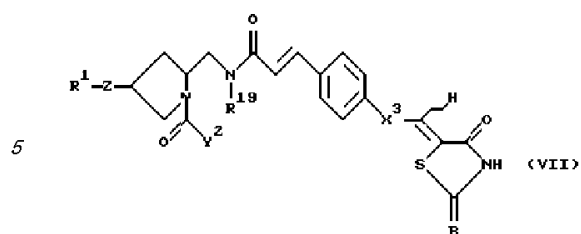
где R^1 , Z, R^{18} , X^3 , Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

6. Соединение по п.1, представленное формулой (VI)



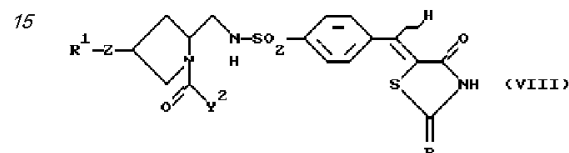
где R^1 , Z, R^{18} , X^3 , Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

7. Соединение по п.1, представленное формулой (VII)



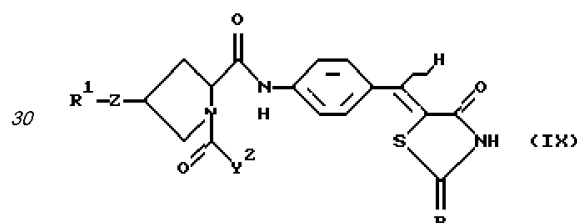
где R^1 , Z, R^{19} , X^3 , Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

8. Соединение по п.1, представленное формулой (VIII)



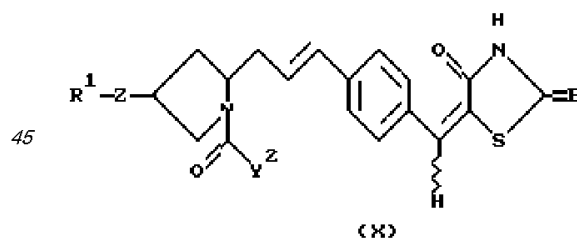
где R^1 , Z, Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

9. Соединение по п.1, представленное формулой (IX)



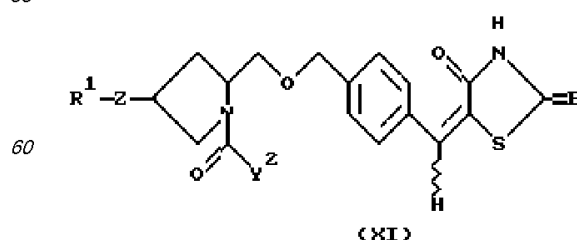
где R^1 , Z, Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

10. Соединение по п.1, представленное формулой (X)



где R^1 , Z, Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

11. Соединение по п.1, представленное формулой (XI)



где R^1 , Z, Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше,

фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

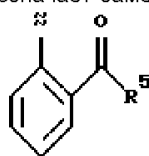
12. Соединение по любому из пп.1-3, где Z означает $-N(R^{16})-$, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

13. Соединение по любому из пп.5-7, где R^{18} означает атом водорода, а X^3 означает химическую связь, фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

14. Соединение по любому из пп.1-13, где R^1 означает фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей фенил C_2-C_4 алкенил, C_1-C_6 алкил, C_3-C_7 циклоалкил, галоген, C_1-C_6 алкокси, нафтил, бензо-1,3-диоксоланил, 2-пиридил, фенил C_1-C_6 алкил, фенилокси, моно- или дизамещенный amino и N-метилпиразинил, бифенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, тригало C_1-C_6 алкил и гидрокси, терфенил, нафтил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей фенил и галоген, фенил, конденсированный с C_2-C_7 циклоалкилом, 2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиrido[3,2,1-ij]хинолил, фенил C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил, галоген, фенил, нафтил, тиенил, бензофуранил,

фенил C_1-C_6 алкил, фенилокси, моно- или дизамещенный amino, фенил, замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил и галоген, и тиенил, бифенил C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил, C_1-C_6 алкокси, галоген, тригало C_1-C_6 алкил, нитро и amino, нафтил C_1-C_6 алкил, необязательно замещенный фенилом; фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

15. Соединение по любому из пп.1-14, где Y^2 означает заместитель формулы



где R^5 означает фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, содержащей C_1-C_6 алкил, галоген, amino и моно- или дизамещенный amino;

фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

16. Фармацевтическая композиция для ингибирования фосфолипазы A_2 , продуцирования арахидоновой кислоты, продуцирования простагландина E_2 или продуцирования лейкотриена C_4 , которая содержит соединение по любому из пп.1-15 в качестве активного компонента.

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым производным пирролидина, обладающим ингибирующей активностью в отношении цитозолитической фосфолипазы A_2 , и к фармацевтическим композициям для ингибирования цитозолитической фосфолипазы A_2 , содержащим новые производные пирролидина в качестве активного компонента.

Уровень техники

Фосфолипаза A_2 (PLA_2) является белком, который способен специфически гидролизовать сложноэфирную связь в sn-2-положении фосфолипидов, и включает PLA_2 цитозолитического ($cPLA_2$) и PLA_2 секретируемого типов ($sPLA_2$), которые совершенно отличаются друг от друга. Известно, что $cPLA_2$ избирательно гидролизует фосфолипиды, этерифицированные арахидоновой кислотой по 2-му положению. Поэтому ингибирование $cPLA_2$ должно подавлять высвобождение арахидоновой кислоты из фосфолипидов. Арахидоновая кислота

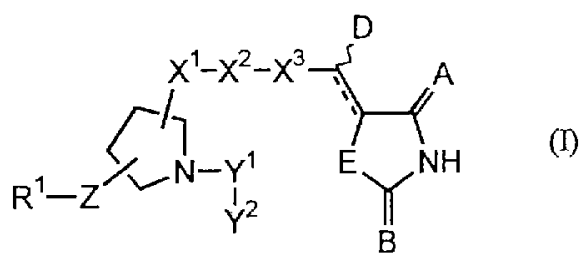
RU 2 1 9 8 1 7 4 C 2

RU 2 1 9 8 1 7 4 C 2

является предшественником простагландинов и лейкотриенов, которые относятся к эндобиотикам и, как известно, принимают участие в инициации воспалительного процесса. Эти возбудители воспалительной реакции синтезируются в последовательности биохимических реакций, так называемом каскаде арахидоновой кислоты. Следовательно, можно полагать, что ингибирование высвобождения арахидоновой кислоты приведет к подавлению биосинтеза различных соединений, принимающих участие в развитии воспалительной реакции, что может найти применение при профилактике или лечении воспалительных заболеваний. Примеры таких заболеваний включают ревматоидный артрит, астму, воспалительные заболевания кишечника, травмы, вызванные ишемической реперфузией, аллергический ринит, псориаз и др. Соединения с тиазолидиндионовыми и пирролидиновыми циклами описаны в WO 97/41120, WO 97/41121, EP-780389-A1, JP 7-138258 (A1), EP-528734-A1. Однако в литературе отсутствуют сведения относительно ингибирующих свойств этих соединений в отношении фосфолипазы A₂. В WO 97/05135 описан ингибитор цитоплазматической фосфолипазы A₂, не относящийся к соединениям по настоящему изобретению.

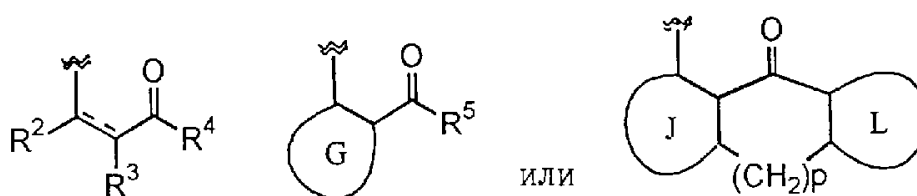
Описание изобретения

При создании настоящего изобретения были проведены обширные исследования по поиску специфических ингибиторов cPLA₂ и было обнаружено, что некоторые классы новых производных пирролидина являются эффективными ингибиторами этого фермента. Таким образом, настоящее изобретение относится I) к соединению формулы (I):



где R¹ означает атом водорода, (низш.)алкил, необязательно замещенный арил, арил, конденсированный с неароматическим углеводородным кольцом или с неароматическим гетероциклом, необязательно замещенный аралкил, необязательно замещенный арилкарбонил или необязательно замещенный

гетероарил; Z означает -S-, -SO-, -O-, -OCH₂-, -CONH-, -CONHCH₂-, -N(R¹⁶)- (где R¹⁶ означает атом водорода, алкил или аралкил) или химическую связь; X¹ означает -(CH₂)_q-CO- (где q означает целое число от 0 до 3), -(CH₂)_r-CO-N(R¹⁷)- (где R¹⁷ означает атом водорода или (низш.)алкил, а r означает целое число от 0 до 3), -CH₂NSO₂-, -(CH₂)_s-N(R¹⁸)-CO- (где R¹⁸ означает атом водорода или (низш.)алкил, а s означает целое число от 0 до 3), -CH₂NHCOCH₂O-, -CH₂N(R¹⁹)COCH=CH- (где R¹⁹ означает атом водорода или (низш.)алкил), -CH₂NHCS-, -CH₂O-, -OCH₂-, -CH₂OCH₂-, -CH₂-N(R²⁰)-CH₂- (где R²⁰ означает атом водорода, (низш.)алкил или ацил), алкилен, алкенилен или химическую связь; X² означает необязательно замещенный арилен, необязательно замещенный гетероарил, гетероциклодиол, -C≡C- или химическую связь; X³ означает алкилен, алкенилен или химическую связь; A, B и E каждый независимо друг от друга означает атом кислорода или атом серы; D означает атом водорода или гидроксизалкил; Y¹ означает -(CH₂)_mCO-, -(CH₂)_mCONH-, -(CH₂)_mCSNH-, -(CH₂)_mSO₂-, -(CH₂)_mCOO-, -(CH₂)_nNHCO-, -(CH₂)_nNHSO₂- или химическую связь; m означает целое число от 0 до 3; n означает целое число от 1 до 3; Y² означает заместитель формулы:

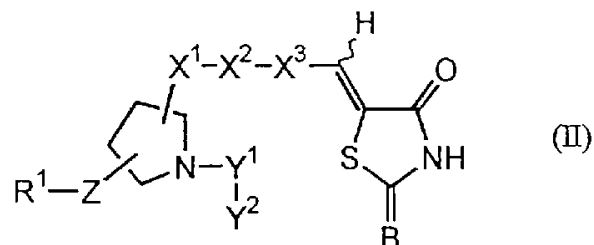


где R² и R³ каждый является атомом водорода или один из них означает необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный циклоалкил, а другой означает атом водорода или (низш.)алкил; R⁴, R⁵, цикл G, цикл J и цикл L каждый независимо друг от друга означает необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил или циклоалкенил; пунктирная линия (----) означает наличие или отсутствие химической связи; а p означает целое число от 0 до 2; волнистая линия (~) отображает цис- или транс-конфигурацию D относительно E; при условии, что X¹ означает алкилен, а каждый из X² и X³ означает химическую связь, когда углеродный атом,

связанный с D, и смежный с ним углеродный атом в цикле связаны простой связью, и Y¹ не означает химическую связь, когда X¹ означает -CH₂O-, и к фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения.

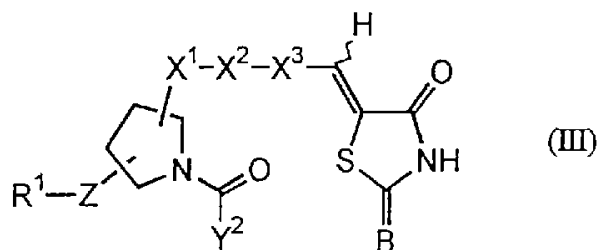
В частности, изобретение относится

II) к соединению формулы (II)



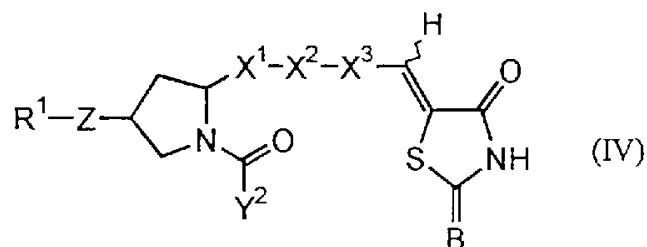
в которой R¹, Z, X¹, X², X³, Y¹, Y² и B имеют значения, указанные выше, волнистая линия означает цис- и транс-конфигурацию атома водорода относительно атома серы, при условии, что Y¹ не означает химическую связь, когда X¹ означает -CH₂O-, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

III) к соединению формулы (III)



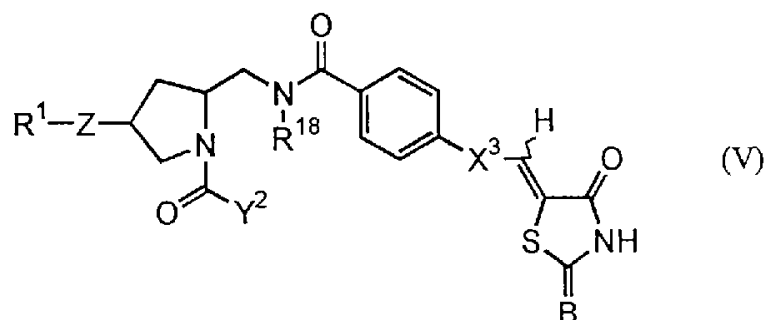
в которой R¹, Z, X¹, X², X³, Y², B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

IV) соединению формулы (IV)



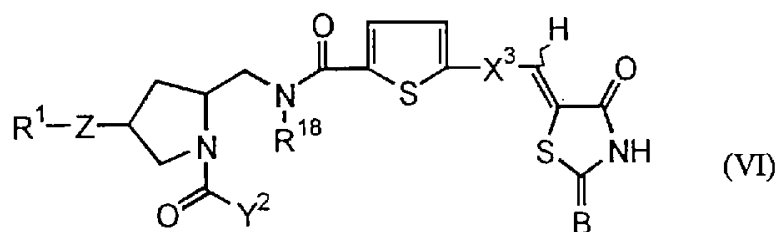
в которой R^1 , Z , X^1 , X^2 , X^3 , Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

V) соединению формулы (V)



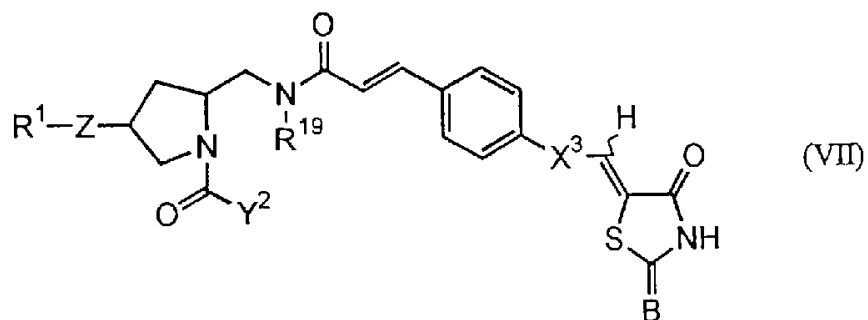
в которой R^1 , Z , R^{18} , X^3 , Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

VI) соединению формулы (VI)



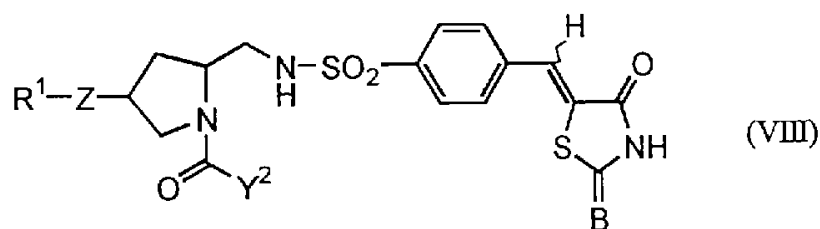
в которой R^1 , Z , R^{18} , X^3 , Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

VII) соединению формулы (VII)



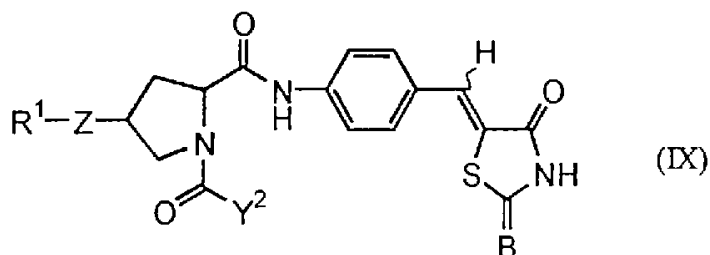
в которой R^1 , Z, R^{19} , X^3 , Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

VIII) соединению формулы (VIII)



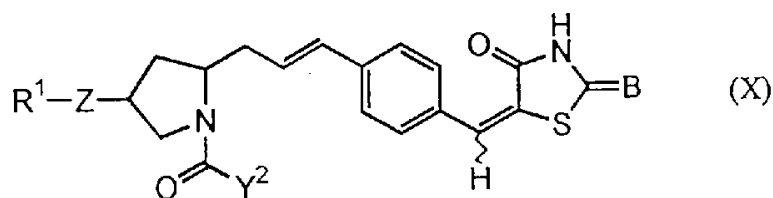
в которой R^1 , Z, Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

IX) соединению формулы (IX)



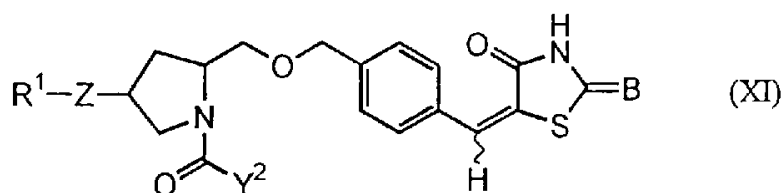
в которой R^1 , Z, Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

X) соединению формулы (X)



в которой R^1 , Z, Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

XI) соединению формулы (XI)



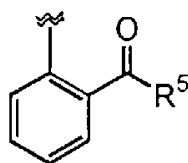
в которой R^1 , Z, Y^2 , B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

XII) соединению по любому из пунктов I)-III), где Z означает $-N(R^{16})-$, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

XIII) соединению по любому из пунктов V)-VII), где R^{18} означает атом водорода, а X^3 означает химическую связь, фармацевтически приемлемой соль или гидрату указанного соединения;

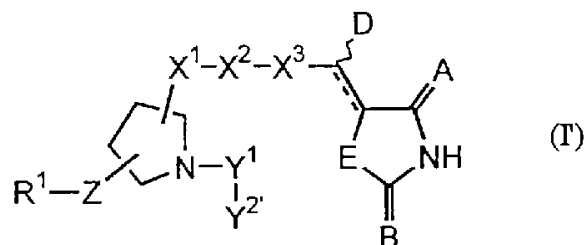
XIV) соединению по любому из пунктов I)-XIII), где R^1 означает необязательно замещенный арил, арил, конденсированной с неароматическим углеводородным циклом или неароматическим гетероциклом, или необязательно замещенный аралкил, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

XV) соединению по любому из пунктов I)-XIV), где Y^2 означает заместитель формулы



где R^5 означает необязательно замещенный арил, фармацевтически приемлемой соль или гидрату указанного соединения;

XVI) соединению формулы (I')



где Z означает $-N(R^{16})-$, $Y^{2'}$ означает необязательно замещенный арил, а R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , A, B и волнистая линия имеют значения, указанные выше, фармацевтически приемлемой соли или гидрату указанного соединения;

XVII) фармацевтической композиции, содержащей соединение по любому из пунктов I)-XVI) в качестве активного компонента;

XVIII) композиции для ингибирования фосфолипазы A_2 , содержащей соединение по любому из п.п. I)-XVI) в качестве активного компонента;

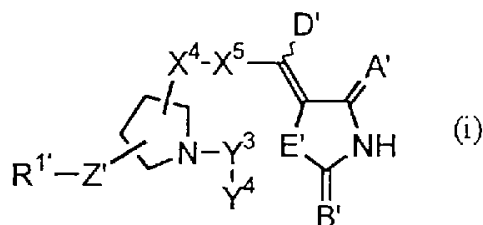
XIX) композиции для ингибирования продуцирования арахидоновой кислоты, содержащей соединение по любому из пунктов I)-XVI) в качестве активного компонента;

XX) композиции для ингибирования продуцирования простагландина E_2 , содержащей соединение по любому из пунктов I)-XVI) в качестве активного компонента;

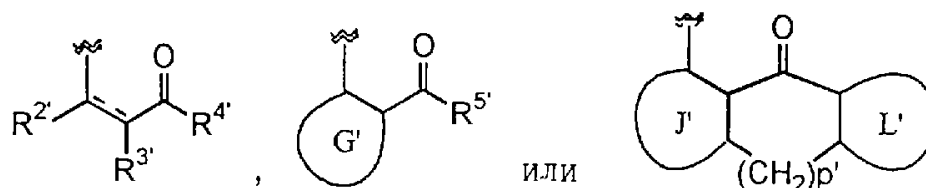
XXI) композиции для ингибирования продуцирования лейкотриена C_4 , содержащей соединение по любому из пунктов I)-XVI) в качестве активного компонента.

Все соединения по настоящему изобретению обладают очень высокой ингибирующей активностью в отношении фосфолипазы A_2 , сопровождающейся подавлением биосинтеза соединений, образующихся в каскаде арахидоновой кислоты, таких, как простагландин E_2 и т.п. Прежде всего предпочтительны следующие соединения.

i) Соединение формулы (i)

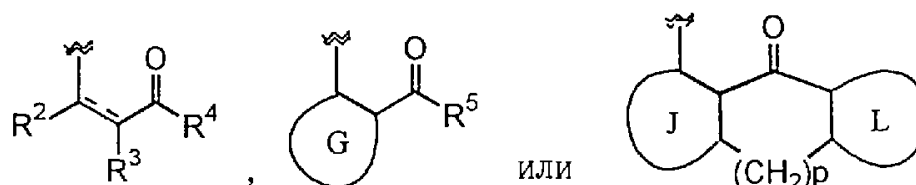


где $R^{1'}$ означает атом водорода, необязательно замещенный (низш.)алкил, необязательно замещенный арил или необязательно замещенный аралкил; Z' означает $-S-$, $-SO-$, $-O-$, $-NH-$, $-CONH-$, $-CONHCH_2-$ или химическую связь; X^4 означает $-CO-$, $-CONH-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-CH_2NHCO-$, $-CH_2NHCS-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, алкилен, алкенилен или химическую связь; X^5 означает необязательно замещенный арилен, необязательно замещенный индолдиил или химическую связь; A' , B' и E' каждый независимо друг от друга означает атом кислорода или атом серы; D' означает атом водорода или гидрокси(низш.)алкил; Y^3 означает $-(CH_2)_m \cdot CO-$, $-(CH_2)_m \cdot CONH-$, $-(CH_2)_m \cdot CSNH-$, $-(CH_2)_m \cdot SO_2-$, $-(CH_2)_m \cdot COO-$, $-(CH_2)_n \cdot NHCO-$, $-(CH_2)_n \cdot NHSO_2-$ или химическую связь, где m' означает целое число от 0 до 3, а n' означает целое число от 1 до 3; Y^4 означает заместитель формулы:

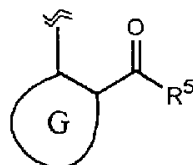


где $R^{2'}$ и $R^{3'}$ каждый означает атом водорода или один из них означает необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенный циклоалкил, а другой означает атом водорода или (низш.)алкил; $R^{4'}$, $R^{5'}$, цикл G' , цикл J' и цикл L' каждый независимо друг от друга означает необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкил или циклоалкенил; пунктирная линия (----) означает наличие или отсутствие химической связи; p' означает целое число от 0 до 2; волнистая линия (~) означает цис- или транс-конфигурацию D' относительно E' , фармацевтически приемлемая соль или гидрат указанного соединения.

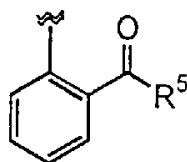
ii) Следующие соединения формулы (IV), их фармацевтически приемлемые соли или гидраты, где R^A означает необязательно замещенный аралкил или необязательно замещенный арил, R^B означает необязательно замещенный аралкил, а R^C означает необязательно замещенный арил, как для R^1 ; R^D означает $-O-$, $-OCH_2-$, $-NH-$, $-N(R^{16})-$, где R^{16} означает атом водорода, алкил или бензил, $-S-$ или химическую связь; R^E означает $-O-$ или $-N(R^{16})-$, где R^{16} означает алкил или бензил; R^F означает $-O-$ или $-N(R^{16})-$, где R^{16} означает алкил, как Z; R^G означает заместитель формулы:



где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , цикл G, цикл J, цикл L, p и пунктирная линия имеют значения, указанные выше, R^H означает заместитель формулы



где R^5 и G имеют значения, указанные выше, а R^I означает заместитель формулы



где R^5 имеет значение, указанное выше, как для Y^2 ; R^J означает $-CH_2N(R^{18})CO-$, где R^{18} означает атом водорода или (низш.)алкил, $-CH_2N(R^{18})COCH=CH-$, где R^{18} означает атом водорода или (низш.)алкил, $-CH_2NHSO_2-$, $-CONH-$, $-CH_2CH=CH-$ или $-CH_2OCH_2-$, как X^1 ; R^K означает 1,4-фенилен или 2,5-тиофендиил, а R^L означает 1,4-фенилен, как для X^2 ; R^M означает химическую связь или этениленил, а R^N означает химическую связь, как для X^3 ; В означает атом кислорода или атом серы; волнистая линия имеет значение, указанное выше, причем соединения, представленные следующими комбинациями заместителей, являются предпочтительными: (R^1 , Z, Y^2 , X^1 , X^2 ,

$$\begin{aligned} X^3) = & (R^A, R^D, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^D, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^D, R^G, R^J, \\ & R^L, R^M), (R^A, R^D, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^D, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^D, R^H, \\ & R^J, R^K, R^N), (R^A, R^D, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^D, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^D, R^I, \\ & R^J, R^K, R^M), (R^A, R^D, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^D, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^D, R^I, \\ & R^J, R^L, R^N), (R^A, R^E, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^E, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^E, \\ & R^G, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^E, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^E, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^A, \\ & R^E, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^E, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^E, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^A, \\ & R^E, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^E, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^E, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^A, \\ & R^E, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^F, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^F, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^A, \\ & R^F, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^F, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^A, R^F, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^A, \\ & R^F, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^F, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^A, R^F, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^A, \\ & R^F, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^A, R^F, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^A, R^F, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^A, \\ & R^F, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^B, R^D, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^D, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^B, \\ & R^D, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^D, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^B, R^D, R^H, R^J, R^K, R^M), \\ & (R^B, R^D, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^B, R^D, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^D, R^H, R^J, R^L, \\ & R^N), (R^B, R^D, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^D, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^B, R^D, R^I, R^J, R^L, \\ & R^M), (R^B, R^D, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^B, R^E, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^E, R^G, R^J, R^K, \\ & R^N), (R^B, R^E, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^E, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^B, R^E, R^H, R^J, R^K, \\ & R^M), (R^B, R^E, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^B, R^E, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^E, R^H, R^J, R^L, \\ & R^N), (R^B, R^E, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^E, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^B, R^E, R^I, R^J, R^L, \\ & R^M), (R^B, R^E, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^B, R^F, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^F, R^G, R^J, R^K, \\ & R^N), (R^B, R^F, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^F, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^B, R^F, R^H, R^J, R^K, \\ & R^M), (R^B, R^F, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^B, R^F, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^B, R^F, R^H, R^J, R^L, \\ & R^N), (R^B, R^F, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^B, R^F, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^B, R^F, R^I, R^J, R^L, \\ & R^M), (R^B, R^F, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^C, R^D, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^D, R^G, R^J, R^K, \\ & R^N), (R^C, R^D, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^D, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^C, R^D, R^H, R^J, \\ & R^K, R^M), (R^C, R^D, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^C, R^D, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^D, R^H, \\ & R^J, R^L, R^N), (R^C, R^D, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^D, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^C, R^D, R^I, \\ & R^J, R^L, R^M), (R^C, R^D, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^C, R^E, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^E, R^G, \\ & R^J, R^K, R^N), (R^C, R^E, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^E, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^C, R^E, \\ & R^H, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^E, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^C, R^E, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^C, \\ & R^E, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^C, R^E, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^E, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^C, \end{aligned}$$

$R^E, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^E, R^I, R^J, R^L, R^N), (R^C, R^F, R^G, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^F, R^G, R^J, R^K, R^N), (R^C, R^F, R^G, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^F, R^G, R^J, R^L, R^N), (R^C, R^F, R^H, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^F, R^H, R^J, R^K, R^N), (R^C, R^F, R^H, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^F, R^H, R^J, R^L, R^N), (R^C, R^F, R^I, R^J, R^K, R^M), (R^C, R^F, R^I, R^J, R^K, R^N), (R^C, R^F, R^I, R^J, R^L, R^M), (R^C, R^F, R^I, R^J, R^L, R^N).$

Термин "галоген" в контексте настоящего изобретения включает фтор, хлор, бром и иод.

Термин "(низш.)алкил" в контексте настоящего изобретения означает C_1 - C_6 алкил с прямой или разветвленной цепью. Примерами (низш.)алкила являются метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и т.п.

Метил, этил, н-пропил и изопропил предпочтительны, когда речь идет о (низш.)алкиле у $R^1, R^2, R^3, R^{17}, R^{18}, R^{19}$ и R^{20} . Прежде всего предпочтителен метил.

Термин "алкил" у R^{16} в контексте настоящего изобретения означает вышеуказанный "(низш.)алкил" и " C_3 - C_8 циклоалкил(низш.)алкил". Примерами алкила являются метил, этил, изопропил, изобутил, изопентил, циклопропилметил и циклобутилметил. Предпочтительны изопропил, изобутил, изопентил и циклоалкилметил.

Термин "циклоалкил" в контексте настоящего изобретения означает C_3 - C_7 циклоалкил. Примерами циклоалкила являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Предпочтительны циклопентил, циклогексил и циклогептил. Особенно предпочтительны циклопентил и циклогексил.

Термин "циклоалкенил" в контексте настоящего изобретения означает C_3 - C_7 циклоалкенил, имеющий в цикле одну или более ненасыщенных связей. Примерами циклоалкенила являются циклопропенил, цикlopentadiенил, циклогексенил и т.п. Предпочтителен циклогексенил.

Термин "неароматическое гетероциклическое кольцо" в контексте настоящего изобретения означает 5-7-членное неароматическое кольцо, содержащее в цикле один или несколько гетероатомов, которые выбирают из группы, включающей атомы азота, кислорода и серы, или конденсированное

кольцо, включающее два или несколько таких колец. Примерами неароматического гетероциклического кольца являются пирролидин, пиперидин, пиперазин, октагидрохинолин, тетрагидрофуран, тетрагидропиран и т.п.

Термин "арил" в контексте настоящего изобретения означает моноциклическое или конденсированное углеводородное кольцо или систему из двух или более связанных непрерывно моноциклических ароматических углеводородных колец. Примерами арила являются фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, бифенилил, инденил, 2-пара-терфенил, 2-мета-терфенил, 2-орто-терфенил, антрил, фенантрил и т.п. Предпочтительны фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, антрил, фенантрил, 2-бифенилил, 3-бифенилил, 4-бифенилил, 2-пара-терфенил, 2-мета-терфенил, 2-орто-терфенил.

Термин "арил, конденсированный с неароматическим углеводородным кольцом", в контексте настоящего изобретения означает фенил, 1-нафтил и 2-нафтил, которые конденсированы с вышеуказанным "циклоалкилом". Примерами являются инданил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, аценафтил и т.п. Предпочтительны инданил и 1,2,3,4-тетрагидронафтил.

Термин "арил, конденсированный с неароматическим гетероциклическим кольцом", в контексте настоящего изобретения означает фенил, 1-нафтил и 2-нафтил, которые конденсированы с вышеуказанным "неароматическим гетероциклическим кольцом". Примерами являются индолил, изоиндолил, 2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо [3,2,1-ij] хинолил, изохроманил, хроманил и т.п. Предпочтителен 2,3,6,7-тетрагидро-1H,5H-пиридо [3,2,1-ij] хинолил.

Термин "аралкил" в контексте настоящего изобретения означает вышеуказанный "(низш.)алкил", замещенный вышеуказанным "арилом". Примерами аралкила являются бензил, фенетил, фенилпропил, бензгидрил, нафтилметил, нафтилэтил и т.п. Предпочтительны бензил, бензгидрил, фенетил и нафтилметил. Особенно предпочтительны бензил и бензгидрил.

Термин "алкилен" в контексте настоящего изобретения означает группу, производную от C₁-C₅алкила. Примерами алкилена являются метилен, этилен, триметилен, тетраметилен и пентаметилен.

Термин "алкенилен" в контексте настоящего изобретения означает группу, производную от C_2 - C_4 алкенила. Примерами алкенилена являются винилен, пропенилен и бутенилен.

Термин "арилен" в контексте настоящего изобретения означает группу, производную от вышеуказанного "арила". Примерами арилена являются фенилен, нафтилен и т.п. Более конкретно, примерами арилена являются 1,2-фенилен, 1,3-фенилен, 1,4-фенилен и т.п.

Термин "гетероарилен" в контексте настоящего изобретения означает группу, производную от нижеуказанного "гетероарила". Примерами гетероарилена являются тиофендиил, фурандиил и т.п. В частности, примерами гетероарилена являются 2,5-тиофендиил, 2,5-фурандиил и т.п.

Термин "гетероциклодиил" в контексте настоящего изобретения означает группу, производную от вышеуказанного "неароматического гетероциклического кольца". Примерами гетероциклодиила являются пирролидиндиил, пиперидиндиил, пиперазиндиил и т.п. В частности, можно назвать 1,4-пиперидиндиил и т.п.

Термин "гидрокси(низш.)алкил" в контексте настоящего изобретения означает вышеуказанный "(низш.)алкил", замещенный гидроксигруппой. Примерами гидрокси(низш.)алкила являются гидоксиметил, гидроксипропил и т.п.

Термин "гетероарил" в контексте настоящего изобретения означает 5-6-членную ароматическую моногетероциклическую группу, содержащую в цикле один или несколько гетероатомов, которые выбирают из группы, включающей атомы азота, кислорода и серы, или гетероциклическую группу, конденсированную с фенилом. Примерами гетероарила являются пиррол, пирролил, пиридил, тиенил, фурил, бензофурил, бензотиенил и индолил и т.п. Предпочтительны пиридил, тиенил, фурил, бензо[b]тиенил, бензо[b]фуранил и индолил.

Термин "(низш.)алкилокси" в контексте настоящего изобретения означает алкилокси, у которого алкил означает вышеуказанный "(низш.)алкил". Примерами алкилокси являются метилокси, этилокси, н-пропилокси, изопропилокси, н-бутилокси, изобутилокси, втор-бутилокси, трет-бутилокси и т.п. Предпочтительны метилокси, этилокси и н-пропилокси.

Термин "необязательно замещенный арил", используемый в контексте настоящего изобретения для R^1 , означает вышеуказанный "арил", который может иметь один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей фенил C_2 - C_4 алкенил (например, фенилэтенил), (низш.)алкил (например, метил, этил, изопропил, изобутил и трет-бутил), циклоалкил (например, циклопентанил и циклогексенил), галоген (например, фтор, хлор, бром и иод), (низш.)алкилокси (например, метилокси и этилокси), тригалоген(низш.)алкил (например, трифторметил и трихлорметил), нитро, фенил, нафтил (например, 1-нафтил и 2-нафтил), фенантрин (например, 9-фенантрин), бензо-1,3-диоксоланил (например, 4-бензо-1,3-диоксоланил и 5-бензо-1,3-диоксоланил), гетероарил (например, 3-пиридил, 3-тиенил и 2-бензотиенил), аралкил (например, бензил и фенетил), арилокси (например, фенилокси), гидроксильный, амино, моно- либо дизамещенный амино (например, диметиламино, диэтиламино, фениламино, N-метил-N-фениламино и N-метил-N-бензиламино), пиперазинил, который может быть замещен вышеупомянутым (низш.)алкилом (например, 4-метилпиперазинил) и т.п. Примерами необязательно замещенного арила в случае R^1 являются фенил, 2-бифенилил, 3-бифенилил, 4-бифенилил, 1-нафтил, 2-нафтил, 2-пара-терфенил, 2-мета-терфенил, 2-орто-терфенил, 2-изопропилфенил, 2-трет-бутилфенил, 2-изобутилфенил, 2-циклопентилфенил, 2-бромфенил, 3-бромфенил, 2-иодфенил, 2-(4-бензо-1,3-диоксоланил)фенил, 2-(5-бензо-1,3-диоксоланил)фенил, 2-феноксифенил, 2-бензилфенил, 2-(3-пиридил)фенил, 3-диметиламино-фенил, 3-диэтиламинофенил, 3-фениламинофенил, 3-(N-метил-N-фениламино)фенил, 2-(1-нафтил)фенил, 2-(2-нафтил)фенил, 3-(1-нафтил)фенил, 3-(2-нафтил)фенил, 4-(этилфенил)фенил, 2-бром-6-изопропилфенил, 2-изопропил-6-фенилфенил, 2-изопропил-6-(1-нафтил)фенил, 2-бром-6-нитрофенил, 2-метилокси-6-(1-нафтил)фенил, 2'-метил-2-бифенилил, 2'-изопропил-2-бифенилил, 2'-метилокси-2-бифенилил, 3'-метил-2-бифенилил, 3'-трифторметил-2-бифенилил, 3'-нитро-2-бифенилил, 3'-метилокси-2-бифенилил, 3'-этилокси-2-бифенилил, 3'-гидроксильный-2-бифенилил, 3-метилокси-2-бифенилил, 6-фенил-2-нафтил, 1-

бром-6-фенил-2-нафтил, 1,6-дифенил-2-нафтил, 4-фенил-1-нафтил, 2-(4-метилпиперазинил)фенил и т.п.

Термин "необязательно замещенный арил", используемый в контексте настоящего изобретения для R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , цикла G, цикла J и цикла L, означает вышеуказанный "арил", который может иметь один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор, бром и иод), (низш.)алкил (например, метил, этил, н-пропил и изопропил), (низш.)алкилокси (например, метилокси и этилокси), тригалоалкил (например, трифторметил), алкилоксикарбонил (например, метилоксикарбонил), ацил (например, ацетил), amino, моно- либо дизамещенный amino (например, ациламино и метиламино) и т.п.

Термин "необязательно замещенный арил", используемый в контексте настоящего изобретения для Y^2 , означает вышеуказанный "арил", который может иметь один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор, бром и иод), (низш.)алкил (например, метил, этил, н-пропил и изопропил), (низш.)алкилокси (например, метилокси и этилокси), тригалоалкил (например, трифторметил), алкилоксикарбонил (например, метилоксикарбонил), ацил (например, ацетил), amino, моно- либо дизамещенный amino (например, ациламино и метиламино) и т.п. Примерами необязательно замещенного арила в случае Y^2 являются фенил, бифенилил, 2,5-дихлорфенил, 4-бромфенил и т.п.

Термин "необязательно замещенный аралкил", используемый в контексте настоящего изобретения для R^1 , означает вышеуказанный "(низш.)алкил", замещенный одним или несколькими группами вышеуказанного "необязательно замещенного арила" для R^1 . Примерами необязательно замещенного аралкила в случае R^1 являются бензил, фенетил, 2-бифенилметил, 3-бифенилметил, 4-бифенилметил, 1-нафтилметил, 2-нафтилметил, 2-пара-терфенилметил, 2-мета-терфенилметил, 2-орто-терфенилметил, дифенилметил, 2-изопропилфенилметил, 2-трет-бутилфенилметил, 2-изобутилфенилметил, 2-циклопентилфенилметил, 2-бромфенилметил, 3-бромфенилметил, 2-иодфенилметил, 2-(4-бензо-1,3-диоксоланил)-фенилметил, 2-(5-бензо-1,3-диоксоланил)-фенилметил, 2-феноксифенилметил, 2-бензилфенилметил, 2-фенетилметил, 2-(3-

тиенил)фенилметил, 2-(2-бензотиенил)фенилметил, 2-(3-пиридил)фенилметил, 3-диметиламинофенилметил, 3-диэтиламинофенилметил, 3-фениламинофенилметил, 3-(N-метил-N-фениламино)фенилметил, 2-(1-нафтил)фенилметил, 2-(2-нафтил)фенилметил, 3-(1-нафтил)фенилметил, 3-(2-нафтил)фенилметил, 2-(9-фенантрин)фенилметил, 4-(этиенилфенил)фенилметил, 2-бром-6-изопропилфенилметил, 2-изопропил-6-фенилфенилметил, 2-изопропил-6-(1-нафтил)-фенилметил, 2-бром-6-нитрофенилметил, 2-метилокси-6-(1-нафтил)фенилметил, 2'-метил-2-бифенилметил, 2'-изопропил-2-бифенилметил, 2'-метилокси-2-бифенилметил, 3'-метил-2-бифенилметил, 4'-фтор-2-бифенилметил, 3'-трифторметил-2-бифенилметил, 3'-нитро-2-бифенилметил, 3'-метилокси-2-бифенилметил, 3'-этилокси-2-бифенилметил, 3'-гидрокси-2-бифенилметил, 3-метилокси-2-бифенилметил, 6-фенил-2-нафтилметил, 1-бром-6-фенил-2-нафтилметил, 1,6-дифенил-2-нафтилметил, 4-фенил-1-нафтилметил, 1-фенил-2-нафтилметил и т.п.

Термин "необязательно замещенный гетероарил", используемый в контексте настоящего изобретения для R^1 , означает вышеуказанный "гетероарил", который может иметь один или несколько заместителей, приведенных для вышеуказанного "необязательно замещенного арила" в случае R^1 .

Термин "необязательно замещенный гетероарил", используемый в контексте настоящего изобретения для R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , цикла G, цикла J и цикла L, означает вышеуказанный "гетероарил", в котором любой из углеродных атомов в цикле может иметь один или более заместителей, выбранных из группы, включающей галоген (например, фтор, хлор, бром и иод), (низш.)алкил (например, метил и этил), (низш.)алкилокси (например, метилокси и этилокси), алкилоксикарбонил (например, метилоксикарбонил) и т.п. Если гетероатом означает азот, то атом азота необязательно замещен необязательно замещенным алкилом, ацилом и т.п.

Термин "необязательно замещенный арилен" в контексте настоящего изобретения означает вышеуказанный "арилен", который может иметь заместители, приведенные для "необязательно замещенного арила" в случае R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , цикла G, цикла J и цикла L. Примерами необязательно замещенного

арилена являются 1,4-фенилен, 2-гидрокси-1,4-фенилен и т.п. Предпочтителен 1,4-фенилен.

Термин "необязательно замещенный гетероарил" в контексте настоящего изобретения означает вышеуказанный "гетероарил", который может иметь заместители, приведенные для "необязательно замещенного арила" в случае R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , цикла G, цикла J и цикла L. Примерами необязательно замещенного гетероарилена являются 2,5-тиофендиил, 2,5-фурандиил, 2,5-пиридиндиил. Предпочтителен 2,5-тиофендиил.

Термин "необязательно замещенный арилкарбонил" в контексте настоящего изобретения означает арилкарбонил, в котором группа "необязательно замещенный арил" означает вышеуказанный "необязательно замещенный арил".

Примерами заместителей у "необязательно замещенного (низш.) алкила", "необязательно замещенного циклоалкила" и "необязательно замещенного циклоалкенила" являются (низш.)алкилокси, (низш.)алкилоксикарбонил, карбокси, моноалкилзамещенный amino, диалкилзамещенный amino и т.п.

Термин "необязательно замещенный (низш.)алкилокси" в контексте настоящего изобретения означает вышеуказанный "(низш.)алкилокси", который может иметь заместители, приведенные для "необязательно замещенного алкила". Примерами необязательно замещенного (низш.)алкилокси являются метилоксикарбонилметилокси, метилоксикарбонилэтилокси, этилоксикарбонилметилокси, этилоксикарбонилэтилокси, диметиламинометилокси, диметиламиноэтилокси и т.п.

Термин "ацил" в контексте настоящего изобретения означает алкилкарбонил, в котором алкильная группа означает вышеуказанный "(низш.)алкил" и арилкарбонил, в котором арильная группа означает вышеуказанный "арил". Примерами ацила являются ацетил, пропионил, бензоил, толуоил и т.п. Группа арил в "арилкарбониле" необязательно замещена (низш.)алкилом, галогеном и т.п.

Предпочтительные варианты осуществления изобретения

Хотя соединения по настоящему изобретению могут быть получены обычным методом, их целесообразно получать по любому из приведенных ниже

способов в зависимости от типа целевого соединения. Однако описания этих способов приведено главным образом с иллюстративной целью, а соединения по изобретению можно получать любыми другими способами, также включенными в объем изобретения.

1) Соединения, содержащие атом кислорода в 4-м положении пирролидинового кольца (Z означает -O-)

Способ А: соединения, содержащие метилен во 2-м положении пирролидинового кольца (например, X^1 означает $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCS}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}-$).

Способ Б: соединения, содержащие амидную группу во 2-м положении пирролидинового кольца (X^1 означает $-\text{CONH}-$).

Способ В: соединения, не содержащие амидной группы во 2-м положении пирролидинового кольца, но имеющие простую эфирную связь (X^1 означает $-\text{CH}_2\text{OCH}_2-$).

Способ Г: соединения, содержащие гидрокси(низш.)алкил при двойной связи [D означает гидрокси(низш.)алкил].

Способ Д: соединения, не содержащие амидной группы во 2-м положении пирролидинового кольца, но имеющие только углеводородную цепочку (X^1 означает $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$).

Способ Е: соединения, содержащие амидную связь в углеводородной цепочке во 2-м положении пирролидинового кольца (X^1 означает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$).

Способ Ж: соединения, содержащие амидную связь или аминогруппу и не имеющие атома водорода в 2-м положении пирролидинового кольца (X^1 означает $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^{20})\text{CH}_2-$ или $-\text{CON}(\text{CH}_3)-$).

Способ З: соединения, которые не имеют амидной связи во 2-м положении пирролидинового кольца, но имеют тиазолидиновое кольцо, которое отделено от пирролидинового цикла одним углеродным атомом (X^1 , X^2 и X^3 означают химическую связь).

2) Соединения, имеющие атом серы в 4-м положении пирролидинового кольца (Z означает -S-)

Способ И: соединения, содержащие метилен в 2-м положении пирролидинового кольца (X^1 означает $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCS}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}-$).

Способ К: соединения, содержащие амидную группу в 2-м положении пирролидинового кольца (X^1 означает $-\text{CONH}-$).

Способ Л: соединения, не содержащие амидной группы в 2-м положении пирролидинового кольца, но имеющие только углеводородную цепочку (X^1 означает $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$).

Способ М: соединения, имеющие амидную связь, которая отделена от цикла пирролидина углеводородной цепочкой в 2-м положении пирролидинового кольца (X^1 означает $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{CONH}-$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONH}-$).

3) Соединения, содержащие атом азота в 4-м положении пирролидинового кольца (Z означает $-\text{N}(\text{R}^{16})-$)

Способ Н: соединения, содержащие метилен в 2-м положении пирролидинового кольца (X^1 означает $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCS}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}-$).

Способ О: соединения, содержащие амидную группу в 2-м положении пирролидинового кольца (X^1 означает $-\text{CONH}-$).

4) Соединения, содержащие атом углерода в 4-м положении пирролидинового кольца (Z означает химическую связь)

Способ П: соединения, содержащие метилен в 2-м положении пирролидинового кольца (X^1 означает $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$, $-\text{CH}_2\text{NHSO}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NHCS}-$, $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}_2\text{NHCOCH}_2\text{O}-$).

5) Производные пролина (Z и X означают химическую связь, а R^1 означает атом водорода)

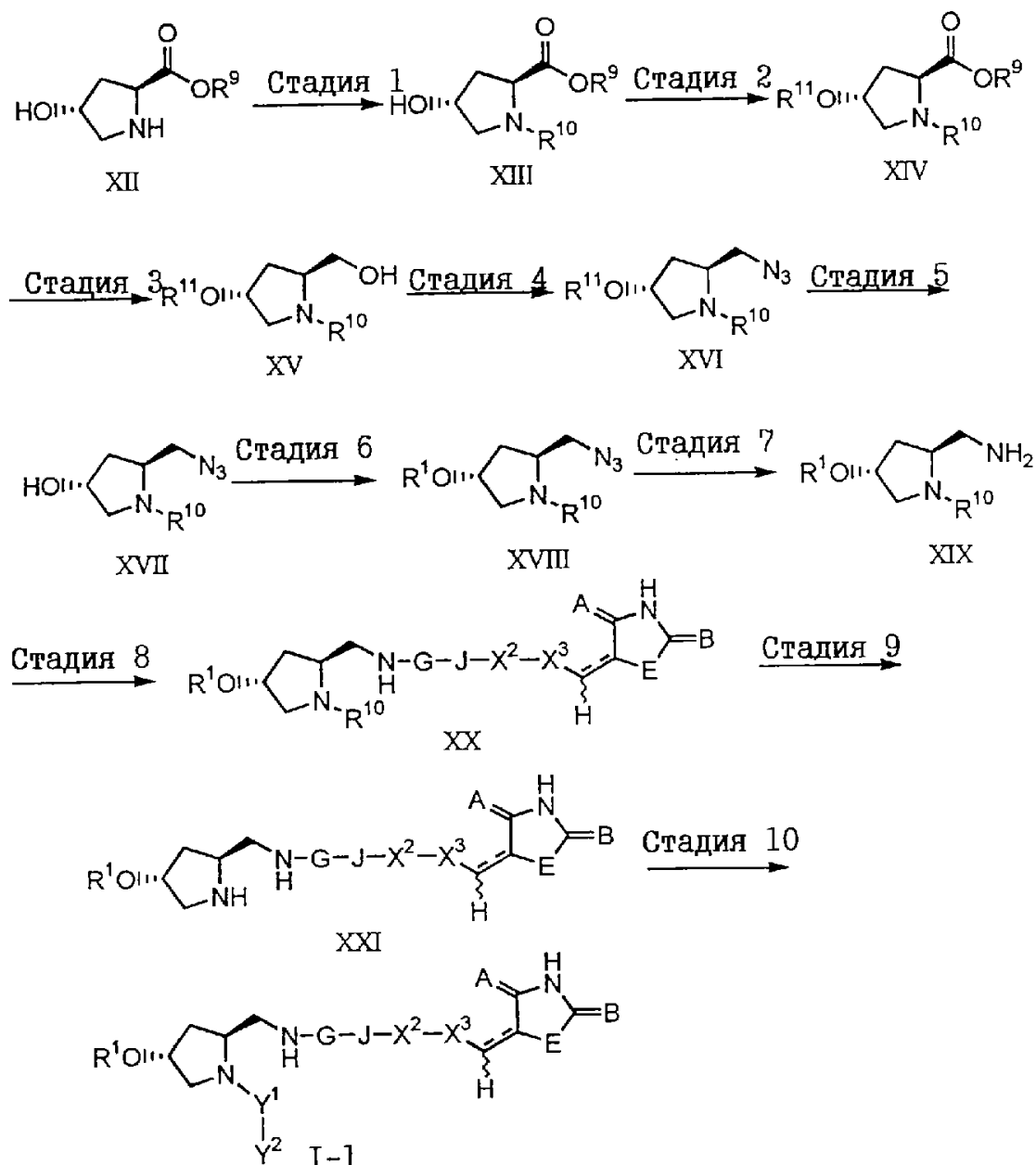
Способ Р: соединения, у которых пирролидиновое кольцо не имеет заместителя в 4-м положении.

б) Соединения, имеющие атом серы или атом кислорода в 4-м положении пирролидинового кольца и различные конфигурации 2-го и 4-го положений в пирролидиновом кольце

Способ С: соединения с конфигурацией $(2\beta, 4\alpha)$, $(2\beta, 4\beta)$, $(2\alpha, 4\alpha)$ или $(2\alpha, 4\beta)$, имеющие атом серы или атом кислорода в 4-м положении пирролидина. Соединения с атомом кислорода в 4-м положении пирролидинового кольца, синтезированные по вышеуказанному методу, имеют конфигурацию $(2\beta, 4\alpha)$, а соединения с атомом серы имеют конфигурацию $(2\beta, 4\alpha)$ или $(2\beta, 4\beta)$.

Соединения по изобретению могут быть синтезированы по вышеуказанным или аналогичным способам. Более подробно эти способы описаны ниже.

Способ А-1



где А, В, Е, R^1 , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 , волнистая линия и пунктирная линия имеют значения, указанные выше, R^9 означает (низш.)алкил, такой, как метил, этил, трет-бутил и т.п., или аралкил, такой, как бензил, R^{10} означает аминозащитную группировку, R^{11} означает гидроксизащитную группировку, G означает -CO-, -CS- или -SO₂-, а J означает -CH=CH-, -CH₂O- или химическую связь.

Стадия 1 (XII → XIII)

Эта стадия включает защиту вторичного амина пирролидинового кольца (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodofa W. Green (John Wiley & Sons)).

Например, соединение (XII), которое является коммерчески доступным, в растворителе, таком, как тетрагидрофуран, дихлорметан, бензол и т.п., в присутствии триэтиламина, пиридина и т.п. вводят в реакцию с БОК-защитным реагентом, таким, как 2-(трет-бутилоксикарбонилимино)-2-фенилацетонитрил, ди-трет-бутилдикарбонат [(БОК)₂O], трет-бутилоксикарбонилазид (БОК-N₃) и т.п., PMZ-защитным реагентом, таким, как 4-метилоксикарбонилазид, 4-метилоксикарбонил-S-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)тиокарбонат и т.п., или PNZ-защитным реагентом, таким, как пара-нитробензилхлорформиат и т.п., с образованием карбамата.

Стадия 2 (XIII → XIV)

Эта стадия включает защиту гидроксигруппы (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodofa W.Green (John Wiley & Sons)). В качестве гидроксизащитной группировки обычно используется всего одна группа. Например, исходное соединение подвергают взаимодействию при комнатной температуре в течение 5-8 ч с 3,4-дигидро-2Н-пираном в дихлорметане в присутствии пара-толуолсульфокислоты в качестве катализатора с образованием тетрагидропиранильного производного.

Стадия 3 (XIV → XV)

На этой стадии сложный эфир восстанавливают до спирта. Например, восстановление проводят в растворителе, таком, как тетрагидрофуран и т.п., восстанавливающим реагентом, таким, как алюмогидрид лития, боргидрид лития и т.п.

Стадия 4 (XV → XVI)

На этой стадии гидроксил превращают в уходящую группу, а затем переводят в азид. Примеры уходящей группы включают О-мезил, О-тозил, О-трифторметансульфонил, галоген и т.п. Введение уходящей группы проводят обычными методами, используя мезилхлорид, тозилхлорид, трифторметансульфонилхлорид, трихлорид фосфора, пентахлорид фосфора и т.п.

Последующий перевод в азид проводят обычными методами в растворителе, таком, как дихлорметан, триамид гексаметилфосфорной кислоты, диметилформамид и т.п., с использованием, например, азид натрия и др.

Стадия 5 (XVI → XVII)

Эта стадия заключается в удалении гидроксизащитной группировки (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodofa W. Green (John Wiley & Sons)). Реакцию проводят обычными методами, которые применяют для удаления вышеуказанной защитной группировки. Например, если защитная группа означает тетрагидропиранил, реакцию проводят в таком растворителе, как метанол и др., в присутствии пара-толуолсульфокислоты в смеси уксусная кислота-тетрагидрофуран-вода и т.п.

Стадия 6 (XVII → XVIII)

Реакция заключается в образовании простой эфирной связи. Например, эту реакцию проводят в растворителе, таком, как диметилформамид и т.п., в присутствии алкилгалогенида, такого, как метилиодид или бензилхлорид, при добавлении сильного основания, такого, как гидрид натрия и т.п.

Стадия 7 (XVIII → XIV)

Реакция заключается в восстановлении азида в амин. Например, эту реакцию проводят в смеси этанол-вода, тетрагидрофуран-вода и т.п., в присутствии основания, такого, как гидроксид натрия и др., при взаимодействии с хлоридом олова.

Стадия 8 (XIX → XX)

На этой стадии производное амина подвергают взаимодействию с соответствующими производными карбоновой кислоты, тиокарбоновой кислоты или сульфокислоты по методу активированных эфиров, хлорангидриднему методу, методу смешанных ангидридов и т.п. с образованием амида, тиамида или сульфонида. Реакцию проводят в таких растворителях, как тетрагидрофуран, дихлорметан, толуол, бензол и т.п. По методу активированных эфиров реакцию проводят с применением конденсирующего агента, такого, как 1-гидроксibenзотриазол, гидроксисукцинимид, диметиламинопиридин и т.п., а также дициклогексилкарбодиимид, гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламино-пропил)карбодиимида и т.п. В хлорангидридном методе свободную кислоту переводят в хлорангидрид, используя для получения целевого соединения такой реагент, как тионилхлорид или оксалилхлорид. В методе смешанных ангидридов карбоновую кислоту переводят в смешанный ангидрид взаимодействием с

этилхлорформиатом, изобутилхлорформиатом и т.п. При необходимости эти реакции проводят в присутствии основания, такого, как триэтиламин, пиридин и т.п. Например, эту стадию проводят в растворителе, таком, как N,N-диметилформамид и др., при взаимодействии исходного соединения с 4-(4-оксо-2-тиоксотиазолидин-5-илиденметил)бензойной кислотой, 4-(2,4-диоксотиазолидин-5-илиденметил)бензойной кислотой и т.п., описанных в JP 05306224 и в Can. J. Chem., 36, 1579 (1958), в присутствии 1-гидроксibenзотриазола, гидрохлорида 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида и т.п.

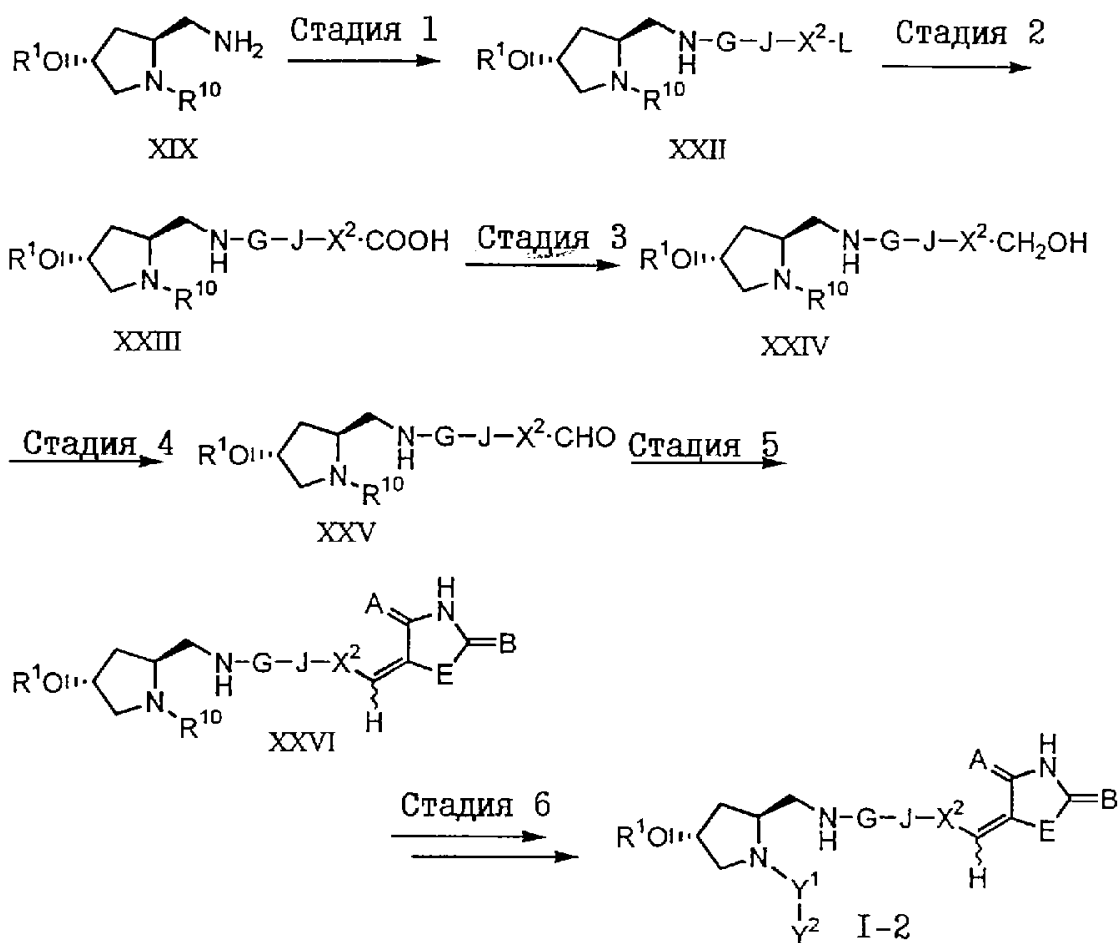
Стадия 9 (XX → XXI)

Эта стадия включает удаление защитной группы у атома N в пирролидиновом кольце (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodofa W. Green (John Wiley & Sons)). Реакцию проводят обычными методами, применяемыми для удаления вышеуказанной защитной группировки. Например, если защитная группа означает трет-бутилоксикарбонил, реакцию проводят в таком растворителе, как, метанол, этилацетат и т.п., взаимодействием с 5-20 эквивалентами минеральной кислоты, такой, как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота и т.п., в течение 2-6 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, получая соответствующую соль целевого соединения.

Стадия 10 (XXI → I-1)

Реакция заключается в образовании амида, сульфонида, мочевины или тиомочевины. Например, образование амидной связи проводят взаимодействием с ацилгалогенидом, при необходимости в присутствии основания, такого, как триэтиламин или пиридин. Если ацилирующим агентом является карбоновая кислота, реакцию проводят аналогично тому, как это описано выше для стадии 8.

Способ А-2



где А, В, Е, R¹, X², Y¹, Y², R⁹, R¹⁰, G, J и волнистая линия имеют значения, указанные выше, а L означает защищенную карбоксильную группу.

Стадия 1 (XIX → XXII)

На этой стадии производное амина подвергают взаимодействию с производным карбоновой, тиокарбоновой или сульфокислоты в соответствии с методом активированных эфиров, хлорангидридным методом, методом смешанных ангидридов и т.п. с образованием производного амида, тиамида или сульфонида. Реакцию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 8 в способе А-1.

Стадия 2 (XXII → XXIII)

Стадия включает удаление карбоксизащитной группы в боковой цепи пирролидинового кольца (Protective Groups in Organic Synthesis, Theodofa W. Green (John Wiley & Sons)). Реакцию проводят обычными методами,

применяемыми при удалении карбоксизащитных групп. Если карбоксильная группа защищена в виде метилового эфира, реакцию проводят гидролизом в растворителе, таком, как метанол и т.п.

Стадия 3 (XXIII → XXIV)

На этой стадии производное карбоновой кислоты восстанавливают до производного спирта. Например, исходное соединение превращают в ангидрид кислоты взаимодействием с этилхлоркарбонатом и т.п. в растворителе, таком, как тетрагидрофуран и др., а ангидрид кислоты превращают в производное гидроксиметила с помощью восстанавливающего реагента, такого, как боргидрид натрия и т.п.

Стадия 4 (XXIV → XXV)

Эта стадия включает окисление производного спирта в соответствующий производный альдегида. Реакцию проводят обычными методами окисления спиртов в альдегиды, такими, как окисление по Сверну, окисление по Дессу-Мартину и т.п. Например, эту реакцию проводят взаимодействием с раствором реагента Десса-Мартина в диметилсульфоксиде, в растворителе, таком, как тетрагидрофуран и т.п.

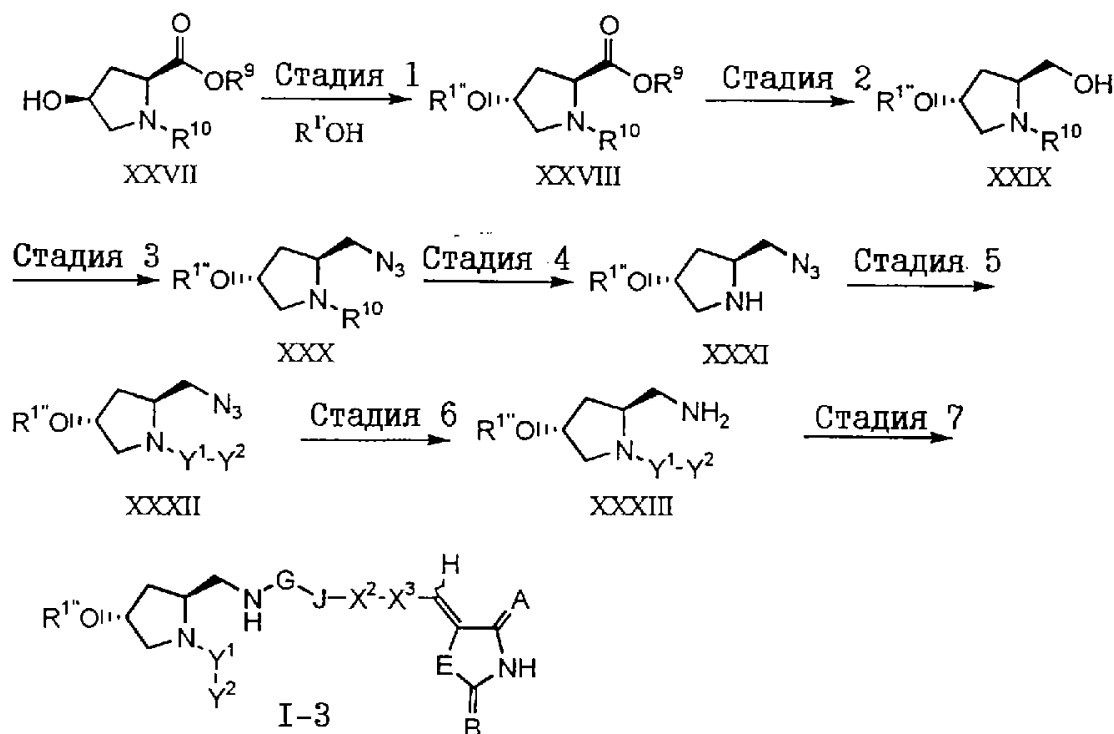
Стадия 5 (XXV → XXVI)

Эта стадия включает получение производного бензилидена взаимодействием производного альдегида с 2,4-тиазолидиндионом, 2-тиоксо-4-тиазолидиндионом (роданином), 2,4-оксазолидиндионом и т.п. Например, эту реакцию проводят в растворителе, таком, как бензол, толуол и т.п., в условиях реакции Кновенагеля в присутствии уксусной кислоты, пиридина и т.п. в качестве катализатора.

Стадия 6 (XXVI → I-2)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано выше для стадий 9 и 10 в способе А-1.

Способ А-3



где A, B, E, X², X³, Y¹, Y², R⁹, R¹⁰, G, J и волнистая линия имеют значения, указанные выше, а R^{1''} означает необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил.

Стадия 1 (XXVII → XXVIII)

Эта стадия включает обращение конфигурации в 4-м положении пирролидинового кольца с помощью реакции Мицунобу (Synthesis, 1981,1) с одновременным введением $\text{-OR}^{1''}$. Например, соединение (XXVII) растворяют в растворителе, таком, как тетрагидрофуран и т.п., добавляют трифенилфосфин и диэтилазикарбоксилат, а затем к полученной смеси добавляют $\text{R}^{1''}\text{OH}$.

Стадия 2 (XXVIII → XXIX)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 3 в способе А-1.

Стадия 3 (XXIX → XXX)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 4 в способе А-1.

Стадия 4 (XXX → XXXI)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 9 в способе А-1.

Стадия 5 (XXXI → XXXII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 10 в способе А-1.

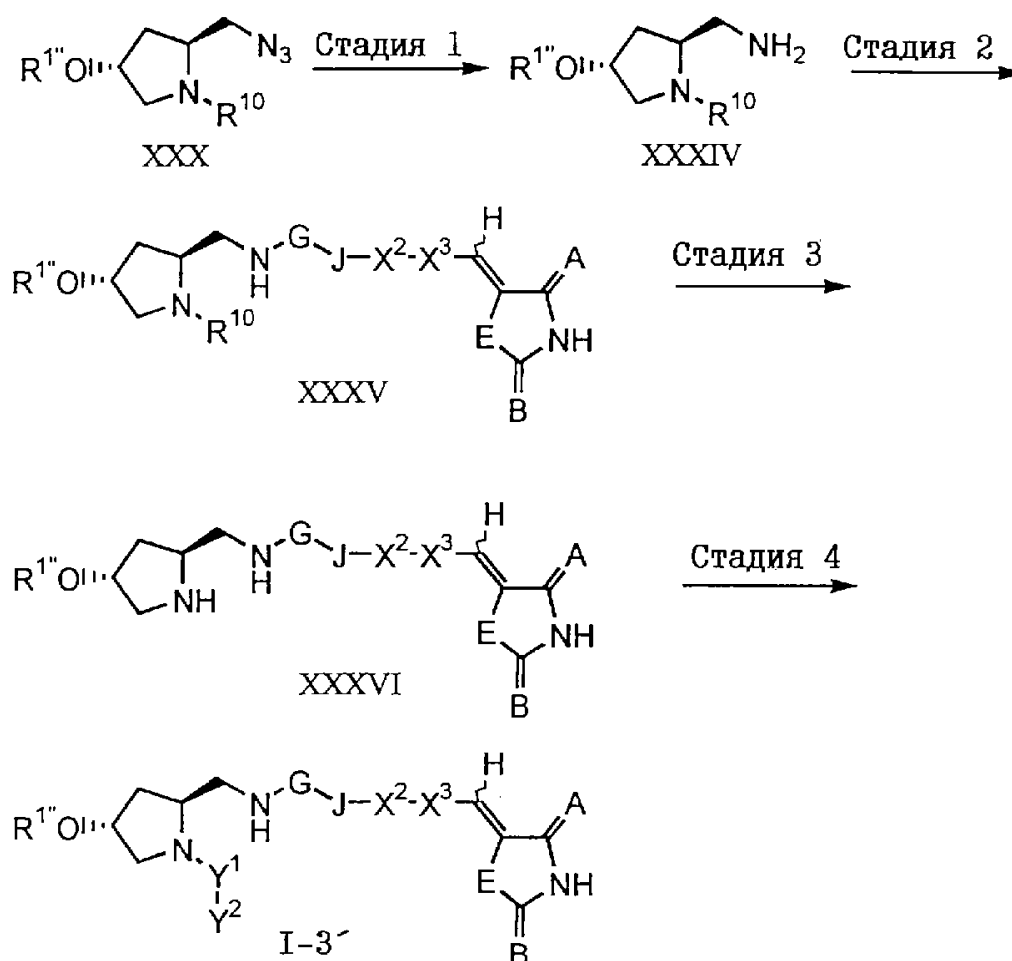
Стадия 6 (XXXII → XXXIII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 7 в способе А-1.

Стадия 7 (XXXIII → I-3)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 8 в способе А-1.

Способ А-3'



где А, В, Е, X², X³, Y¹, Y², R^{1''}, R⁹, R¹⁰, G, J и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (XXX – XXXIV)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 7 в способе А-1.

Стадия 2 (XXXIV – XXXV)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 8 в способе А-1.

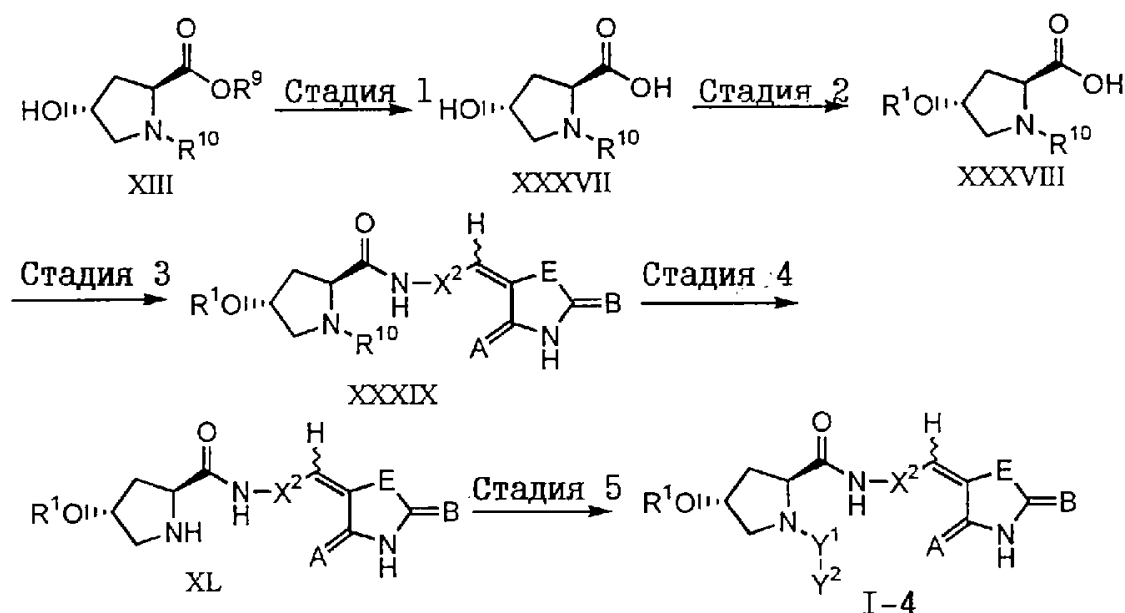
Стадия 3 (XXXV – XXXVI)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 9 в способе А-1.

Стадия 4 (XXXVI – I-3')

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 10 в способе А-1.

Способ Б-1



где А, В, Е, R^1 , R^{10} , X^2 , Y^1 , Y^2 и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (XIII – XXXVII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 1 в способе А-1.

Стадия 2 (XXXVII – XXXVIII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 6 в способе А-1.

Стадия 3 (XXXVIII - XXXIX)

На этой стадии взаимодействием производного амина с производным карбоновой кислоты образуют амидную связь по методу активированных эфиров, хлорангидриднему методу, методу смешанных ангидридов и т.п.

Реакцию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 8 в способе А-1.

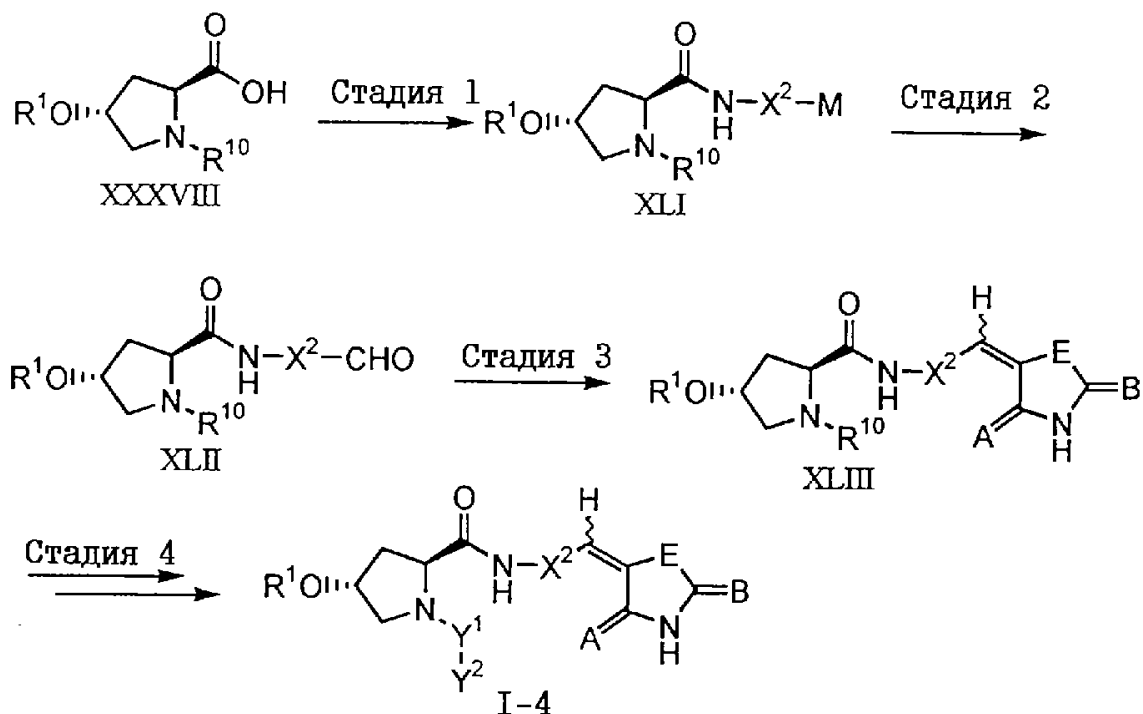
Стадия 4 (XXXIX - XL)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 9 в способе А-1.

Стадия 5 (XL - I-4)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 10 в способе А-1.

Способ Б-2



где А, В, Е, R¹, R¹⁰, X², Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше, а М означает формильную группу или предшественник альдегида, такой, как защищенная карбоксильная группа и т.п.

Стадия 1 (XXXVIII - XLI)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 1 в способе А-2.

Стадия 2 (XLI → XLII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 2 в способе А-2.

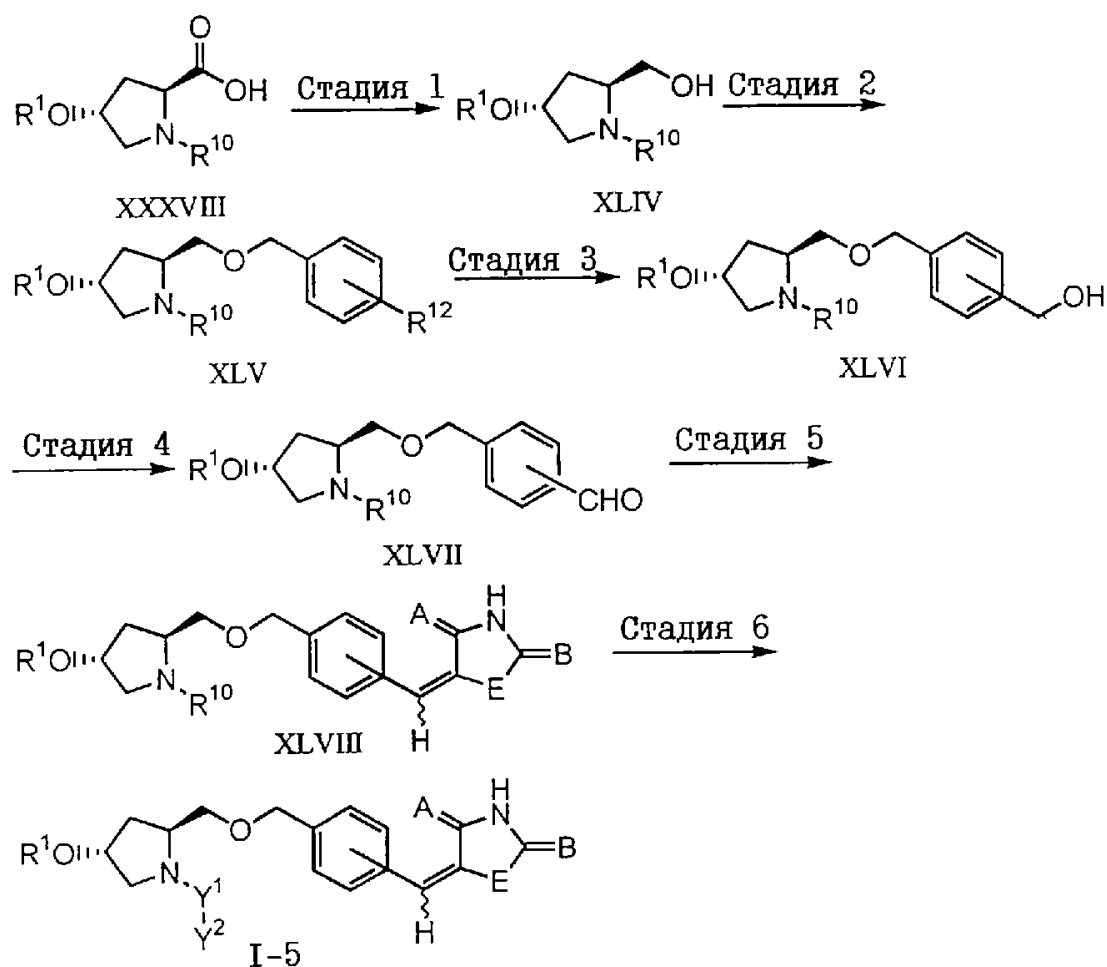
Стадия 3 (XLII → XLIII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 5 в способе А-2.

Стадия 4 (XLIII → I-4')

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадий 9 и 10 в способе А-1.

Способ В



где А, В, Е, R¹, R¹⁰, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше, а R¹² означает алкилоксикарбонил.

Стадия 1 (XXXVIII → XLIV)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 3 в способе А-1.

Стадия 2 (XLIV → XLV)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 6 в способе А-1.

Стадия 3 (XLV → XLVI)

Эта стадия включает восстановление сложного эфира до спирта. Например, эту реакцию проводят в растворителе, таком, как простой эфир, тетрагидрофуран и т.п., или в смеси растворителей простой эфир + тетрагидрофуран и т.п., при взаимодействии с алюмогидридом лития.

Стадия 4 (XLVI → XLVII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 4 в способе А-2.

Стадия 5 (XLVII → XLVIII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 5 в способе А-2.

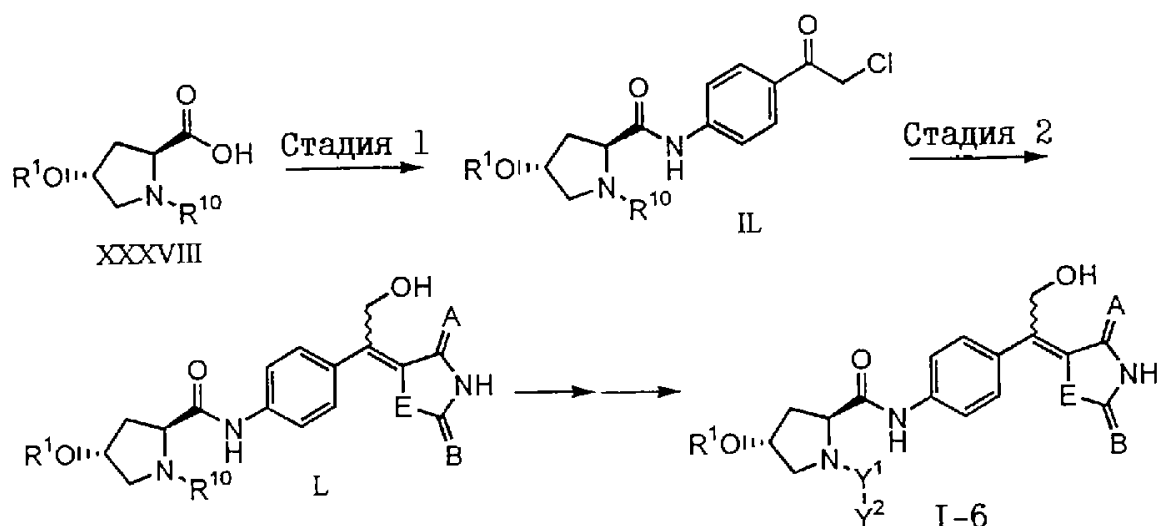
Стадия 6 (XLVIII → I-3)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано на стадиях 9 и 10 в способе А-1.

RU 2 1 9 8 1 7 4 C 2

RU 2 1 9 8 1 7 4 C 2

Способ Г



где A, B, E, R¹, R¹⁰, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (XXXVIII → IL)

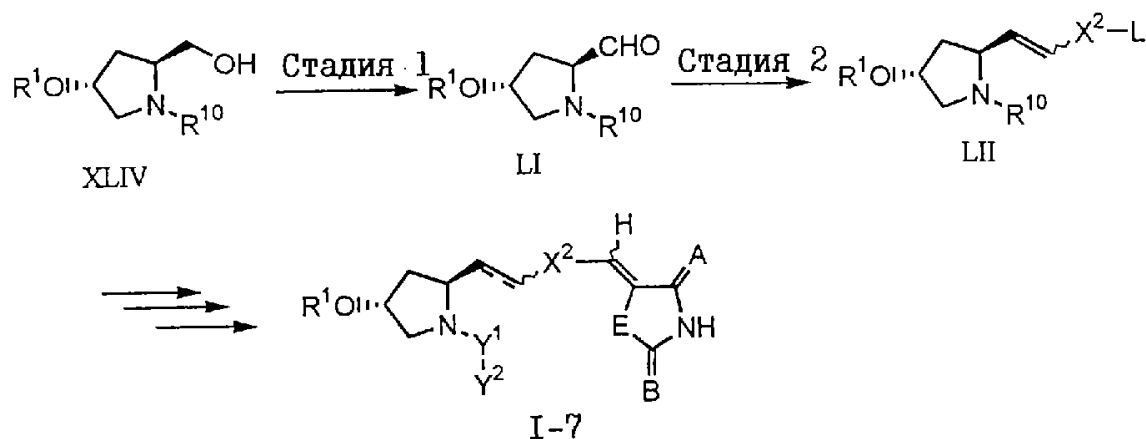
Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 8 в способе А-1. пара-Хлорацетиланилин получают по методу, описанному у Arig Zask и др., Tet. Lett., 34, 2719 (1993).

Стадия 2 (IL → L)

Эта стадия включает конденсацию с производным тиазолидиндиона. В этой реакции, например, 2,4-тиазолидиндион вначале переводят в анион под действием основания, такого, как n-бутиллитий, а затем подвергают взаимодействию с исходным соединением в растворителе, таком, как тетрагидрофуран.

Целевое соединение получают последующим взаимодействием по методам, описанным для стадий 9 и 10 в способе А-1.

Способ Д-1



где А, В, Е, R¹, R¹⁰, L, X², Y¹, Y², волнистая линия и пунктирная линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (XLIV → LI)

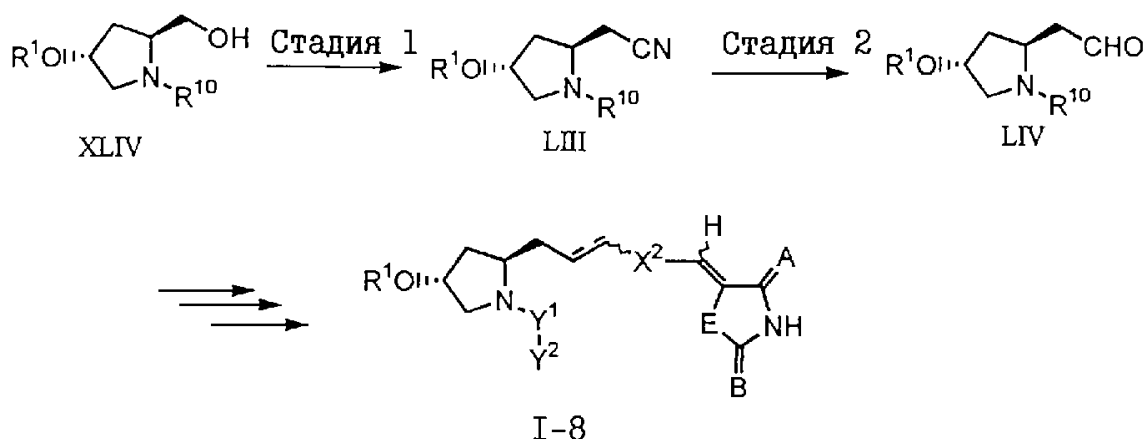
Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 4 в способе А-2.

Стадия 2 (LI → LII)

Эта стадия включает образование связи С-С. Например, при этом исходное соединение в растворителе, таком, как толуол, ксилол, тетрагидрофуран, простой эфир, диметилформамид и т.п., подвергают взаимодействию с илидом, таким, как Ph₃P=CH-X²-L и т.п., который готовят отдельно, при температуре от -100°С до комнатной температуры, предпочтительно от -78°С до температуры, достигаемой при охлаждении на льду, в течение 1-20 ч, предпочтительно в течение 1-5 ч, при перемешивании с образованием целевого промежуточного соединения.

Затем полученное соединение трансформируют по методам, описанным для стадий 2-6 в способе А-2, с образованием целевого соединения (восстановление двойной связи проводят обычным каталитическим гидрированием).

Способ Д-2



где А, В, Е, R¹, R¹⁰, X², Y¹, Y², волнистая линия и пунктирная линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (XLIV → LIII)

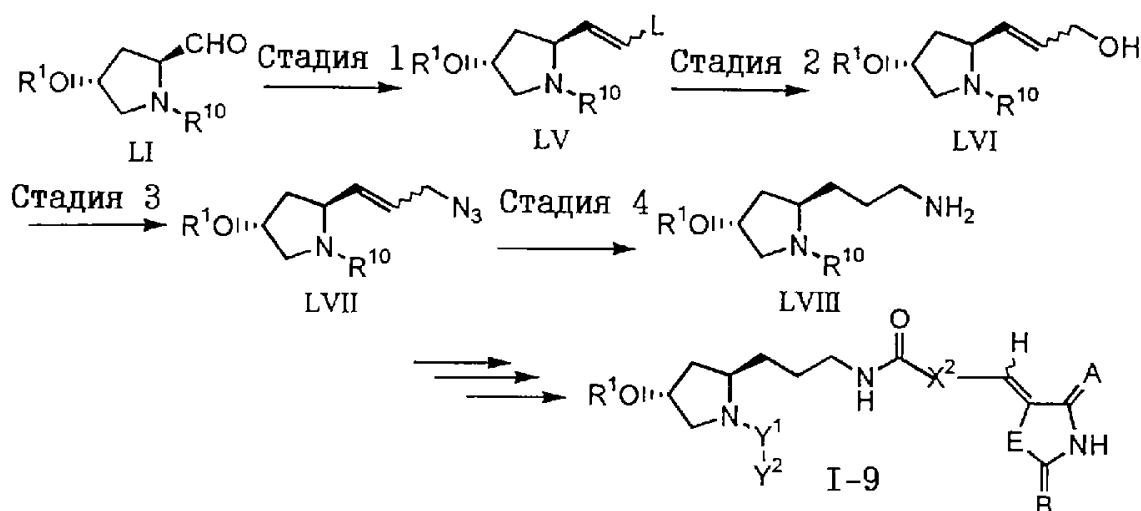
Эта стадия включает превращение гидроксильной группы в уходящую группу, такую, как мезилокси, тозилокси и т.п., и последующее введение цианогруппы. Например, реакцию проводят в растворителе, таком, как N,N-диметилформамид, этанол, пропанол и т.п., взаимодействием с цианилирующим реагентом, таким, как цианид натрия, цианид калия и т.п., в диапазоне температур от температуры, достигаемой при охлаждении на льду, до 100°С.

Стадия 2 (LIII → LIV)

Эта стадия включает восстановление нитрила в альдегид. Реакцию проводят в растворителе, таком, как простой эфир, бензол, толуол, циклогексан и т.п., взаимодействием с восстанавливающим агентом, таким, как диизобутилалюмогидрид.

Затем целевое соединение получают по методу, описанному для стадии 2 в способе Д-1.

Способ Е-1



где A, B, E, R¹, R¹⁰, L, X², Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (LI → LV)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 2 в способе Д-2.

Стадия 2 (LV → LVI)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 3 в способе А-1 или на стадиях 2 и 3 в способе А-2.

Стадия 3 (LVI → LVII)

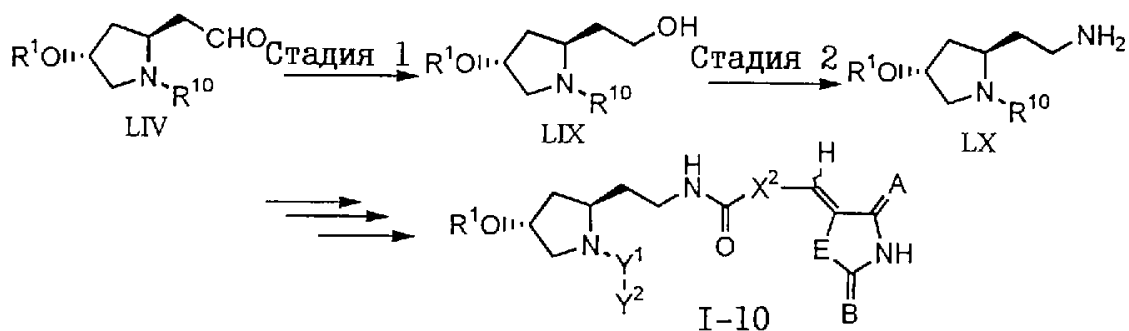
Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 4 в способе А-1.

Стадия 4 (LVII → LVIII)

Эта стадия включает восстановление двойной связи и одновременное восстановление производного азиды в производное амина. Например, реакцию проводят в растворителе, таком, как метанол, этанол, этилацетат, уксусная кислота и т.п., гидрированием в присутствии катализатора, такого, как Pd на C, PtO₂, Rh на Al₂O₃, никель Ренея и т.п., при давлении 1-3 атм и при 0°С-100°С.

Далее целевое соединение получают по методам, описанным для стадий 8-10 а способе А-1.

Способ Е-2



где А, В, Е, R^1 , R^{10} , X^2 , Y^1 , Y^2 и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (LIV → LIX)

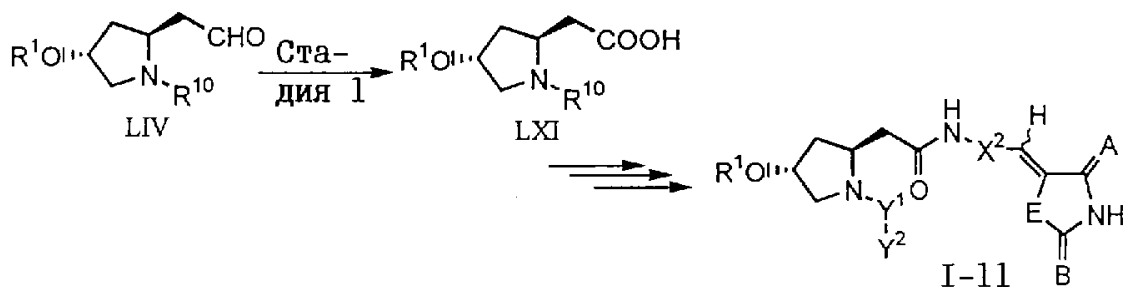
Эта стадия включает восстановление альдегида до спирта. Эту стадию проводят обычными методами, например, каталитическим гидрированием (аналогично стадии 4 в способе Е-1) и взаимодействием с восстанавливающим реагентом, таким, как боргидрид натрия, боргидрид лития, диизобутилалюмогидрид, алюмогидрид лития и т.п., в растворителе, таком, как простой эфир, бензол, толуол, циклогексан и т.п.

Стадия 2 (LIX → LX)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадий 4 и 7 в способе А-1.

Затем целевое соединение получают по методам, описанным для стадий 8-10 в способе А-1.

Способ Е-3



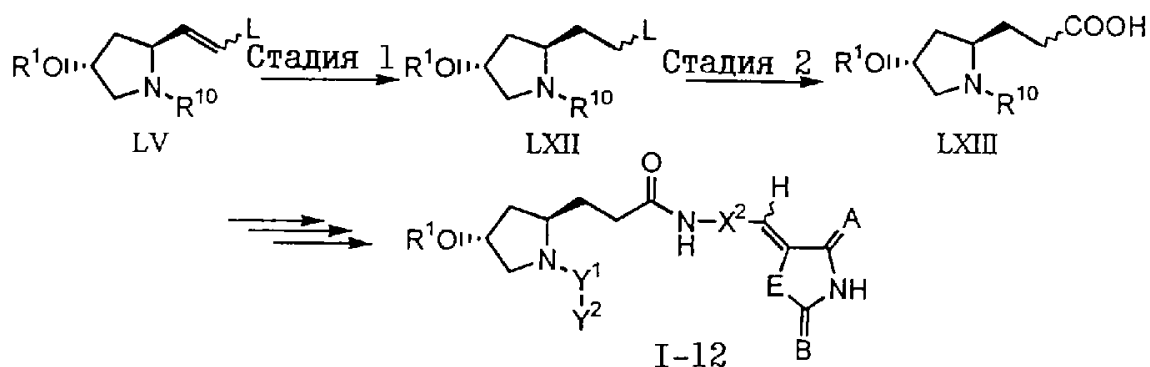
где А, В, Е, R^1 , R^{10} , X^2 , Y^1 , Y^2 и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (LV → LXI)

Эта стадия включает окисление альдегида до карбоновой кислоты. Эту стадию проводят обычным окислением. Например, реакцию проводят взаимодействием с тетроксидом рутения - периодатом натрия в смеси тетрахлорметан-ацетонитрил-вода или взаимодействием с гипохлоритом в смеси уксусная кислота-вода.

Затем целевое соединения получают по методам, описанным для стадий 3-5 в способе Б-1.

Способ Е-4



где A, B, E, R¹, R¹⁰, X², Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (LV → LXII)

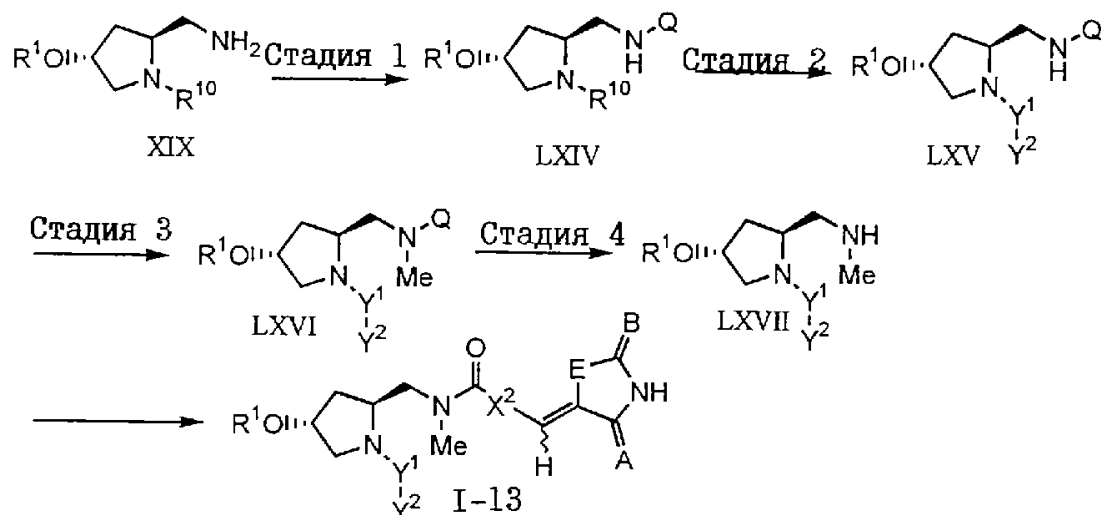
Эта стадия включает восстановление двойной связи. Например, эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 4 в способе Е-1.

Стадия 2 (LXII → LXIII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 2 в способе А-2.

Целевое соединения получают по методам, описанным для стадий 3-5 в способе Б-1.

Способ Ж-1



где А, В, Е, R¹, R¹⁰, X², Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше, а Q означает аминозащитную группировку, отличную от R¹⁰. Например, когда R¹⁰ означает БОК, Q означает CF₃CO-.

Стадия 1 (XIX → LXIV)

Эта стадия включает защиту аминогруппы боковой цепи. Эта защитная группа должна отличаться от R¹⁰. Когда защитная группа представляет собой трифторметилкарбонил, эту стадию проводят взаимодействием с безводным ангидридом трифторуксусной кислоты - пиридином в дихлорметане, с этиловым эфиром трифторуксусной кислоты - триэтиламино в метаноле и т.п.

Стадия 2 (LXIV → LXV)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадий 9 и 10 в способе А-1.

Стадия 3 (LXV → LXVI)

Эта стадия включает N-алкилирование. Эту стадию проводят в растворителе, таком, как диметилформамид и т.п., в присутствии основания, такого, как гидрид натрия, взаимодействием с алкилгалогенидом, таким, как метилиодид.

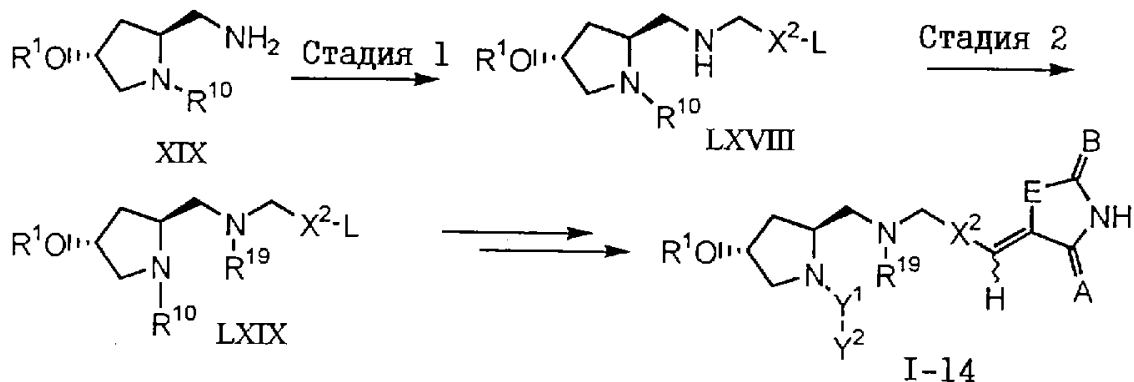
Стадия 4 (LXVI → LXVII)

Эта стадия включает удаление защитной группы Q. Например, если защитная группа означает трифторметилкарбонил, стадию проводят в растворителе, таком, как метанол, этанол и т.п., взаимодействием с гидроксидом

натрия, гидроксидом калия, карбонатом калия, карбонатом натрия, аммиаком и т.п.

Затем целевое соединение получают по методу, описанному для стадии 8 в способе А-1.

Способ Ж-2



где А, В, Е, R^1 , R^{10} , R^{19} , L, X^2 , Y^1 , Y^2 и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (XIX → LXVIII)

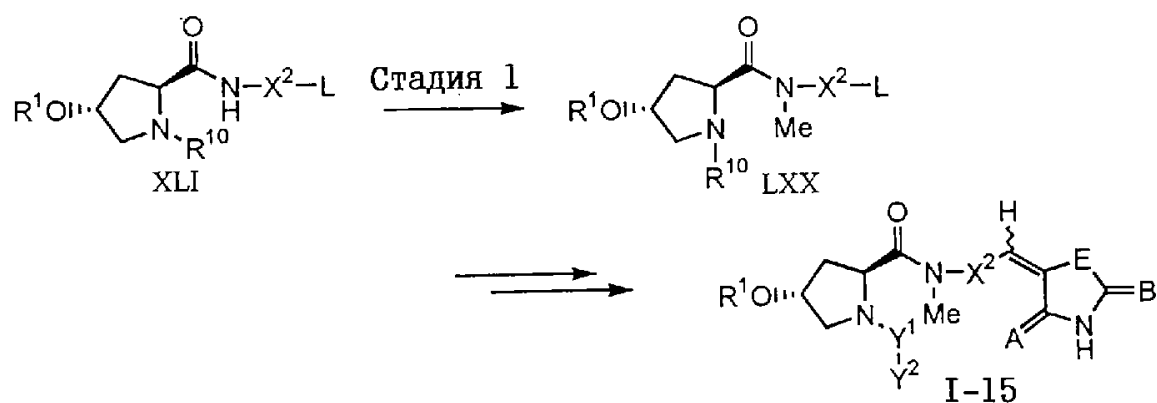
Эта стадия включает восстановление основания Шиффа, которое образуется при дегидратации производного амина и производного альдегида, взаимодействием с боргидридом натрия и т.п.

Стадия 2 (LXVIII → LXIX)

Эта стадия включает N-алкилирование и N-ацилирование. N-алкилирование проводят в присутствии основания, такого, как триэтиламин, пиридин и т.п., взаимодействием исходного соединения с алкилгалогенидом или, как описано для стадии 1, с производным альдегида в восстановительных условиях. N-ацилирование проводят в дихлорметане в присутствии пиридина, триэтиламина и т.п., взаимодействием с уксусным ангидридом или бензоилхлоридом, если ацил означает ацетил или бензоил.

Затем целевое соединение получают по методам, описанным для стадий 2-6 в способе А-2.

Способ Ж-3

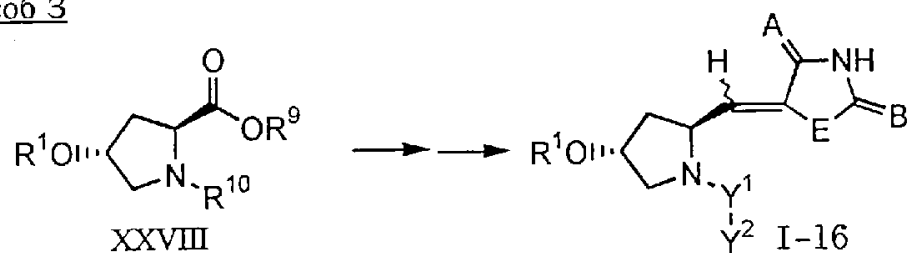


где A, B, E, R¹, R¹⁰, X², Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (XLI → LXX)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 3 в способе Ж-1. Затем целевое соединение получают по методам, описанным для стадий 2-6 в способе А-2.

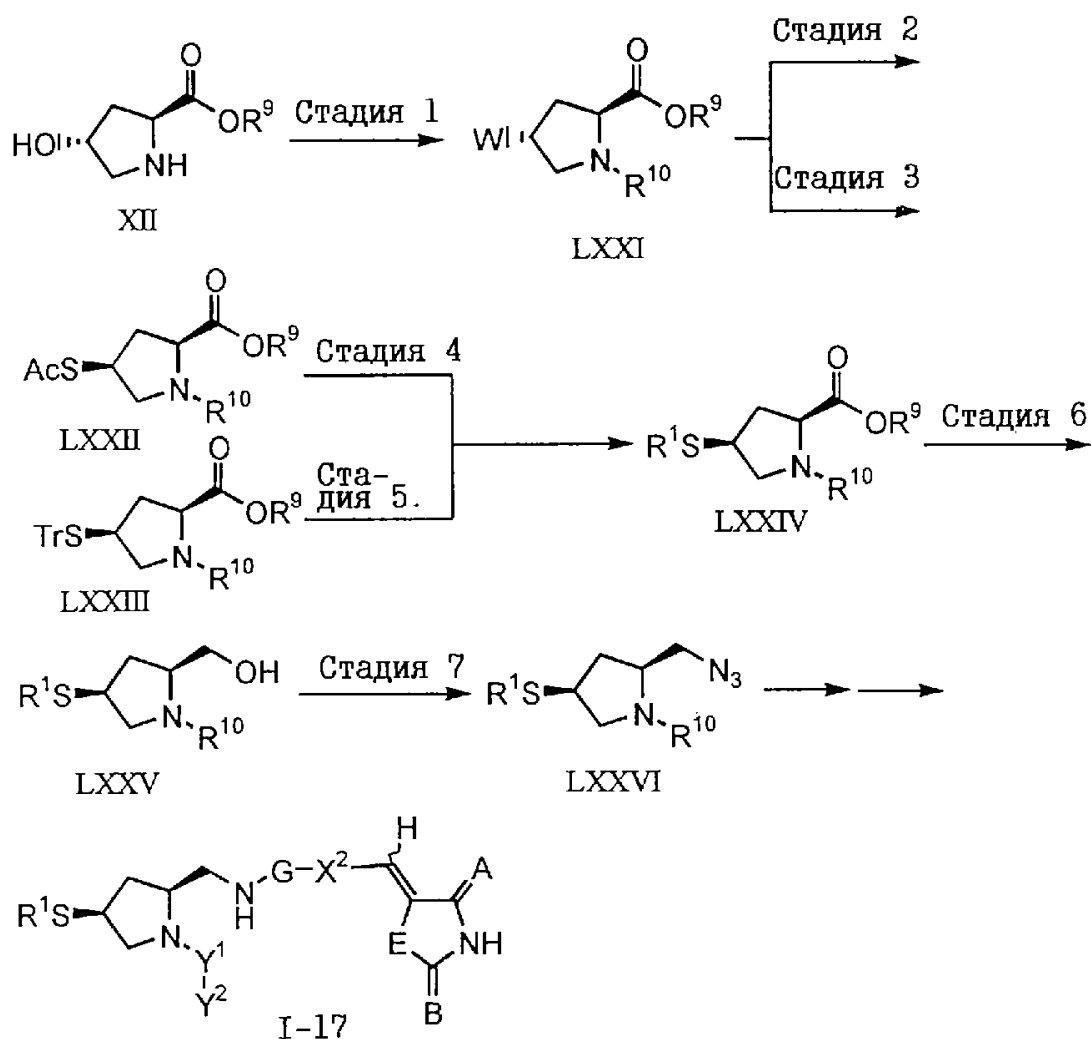
Способ 3



где A, B, E, R¹, R⁹, R¹⁰, L, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

После синтеза производного альдегида, которое получают по методу, описанному для стадии 1 в способе Д-1, целевое соединение получают по методам, описанным для стадий 5 и 6 в способе А-2.

Способ И-1



где А, В, Е, G, R¹, R⁹, R¹⁰, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше, W означает уходящую группу, Ac означает ацетил, а Tr означает тритил.

Стадия 1 (XII → LXXI)

Эта стадия включает защиту вторичного амина в пирролидиновом кольце и последующее превращение 4-гидроксигруппы в уходящую группу. Реакцию присоединения защитной группы проводят аналогично тому, как это описано для стадии 1 в способе А-1.

Затем гидроксильную группу трансформируют в уходящую группу. Примерами уходящей группы являются О-мезил, О-тозил, О-трифторметансульфонил, галоген и т.п. Введение этих уходящих групп проводят обычными

методами, используя мезилхлорид, тозилхлорид, трифторметансульфонилхлорид, трихлорид фосфора, пентахлорид фосфора и т.п. (JP-5-294970(A1)).

Стадия 2 (LXXI → LXXII)

Эта стадия включает превращение уходящей группы в 4-м положении пирролидинового кольца в замещенную тиогруппу, такую, как ацетилтио.

Например, эту стадию проводят в растворителе, таком, как диметилформамид и т.п., взаимодействием с тиацетатом калия и т.п.

Стадия 3 (LXXI → LXXIII)

Цель этой стадии аналогична стадии 2, за исключением того, что вводится тритилтио вместо ацетилтио. Например, реакцию проводят в растворителе, таком, как диметилформамид, тетрагидрофуран и т.п., взаимодействием с тритилтиолатом натрия и т.п.

Стадии 4 и 5 (LXXII, LXXIII → XXIV)

На этой стадии $-S-R^1$ -производное получают взаимодействием натриевой соли, образовавшейся после снятия S-защитной группы, с галогенидом, таким, как алкилгалогенид (например, иодметан и 2-бромпропан), алкенилгалогенид (геранилгалогенид), аралкилгалогенид (бензилбромид) и т.п. Например, стадию 4 проводят в растворителе, таком, как метанол, толуол, диметилформамид и т.п., взаимодействием с метилатом натрия и т.п. с последующим добавлением вышеуказанного галоида, получая производное с $-S-R^1$ -группой в 4-м положении.

На стадии 5 производят удаление тритильной группы с помощью нитрата серебра с образованием соли серебра, которую превращают взаимодействием с сероводородом в производное тиола. Последнее превращают в производное S-натриевой соли, которое затем подвергают взаимодействию с вышеуказанным галогенидом с образованием $-S-R^1$ -производного. Например, эту стадию проводят в растворителе, таком, как метанол и т.п., добавлением нитрата серебра с последующим отделением выпавших кристаллов или экстракцией соли серебра. Затем серебряную соль вводят в реакцию с сероводородом в растворителе, таком, как дихлорметан, тетрагидрофуран и т.п., с образованием производного 4-тиола, которое подвергают взаимодействию с метилатом натрия в растворителе, таком, как толуол, метанол, дихлорметан и т.п., с образованием

S-натриевой соли, которую необязательно концентрируют досуха с целью выделения, а затем подвергают взаимодействию с вышеуказанным галогенидом с образованием -S-R¹-производного.

Стадия 6 (LXXIV → LXXV)

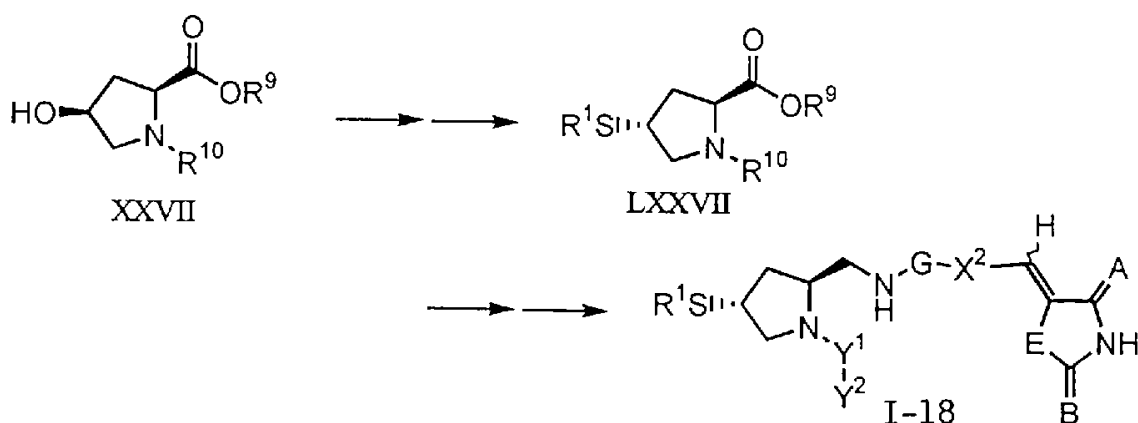
Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 3 в способе А-1.

Стадия 7 (LXXV → LXXVI)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 4 в способе А-1.

Затем целевое соединение получают по методам, описанным для стадий 5-10 в способе А-1.

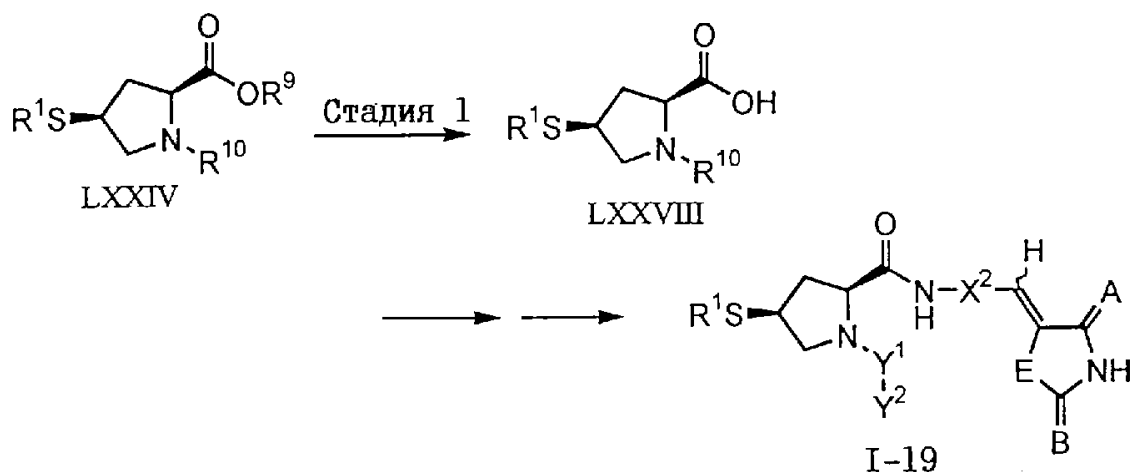
Способ И-2



где А, В, Е, G, R¹, R⁹, R¹⁰, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

В этом способе целевое соединение получают аналогично тому, как это описано в способе И-1, с использованием исходного соединения с иной конфигурацией в 4-м положении пирролидинового кольца, чем у исходного соединения в способе И-1.

Способ К-1



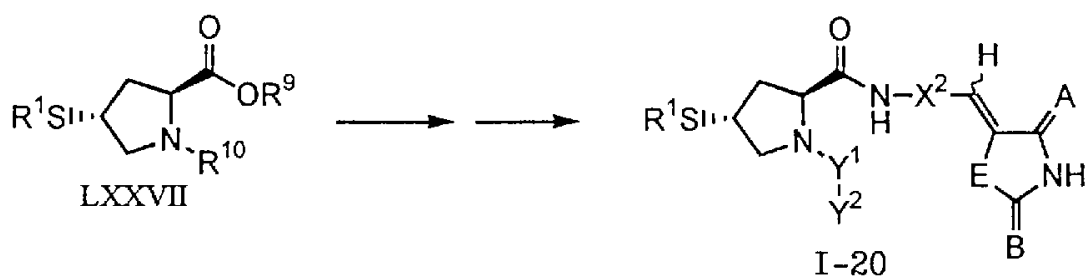
где A, B, E, R¹, R⁹, R¹⁰, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (LXXIV → LXXVIII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 1 в способе Б-1.

Затем целевое соединение получают по методам, описанным для стадий 3-5 в способе Б-1.

Способ К-2



где A, B, E, R¹, R⁹, R¹⁰, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

В этом способе целевое соединение получают аналогично тому, как это описано в способе К-1, с использованием исходного соединения с иной конфигурацией в 4-м положении пирролидинового кольца, чем у исходного соединения в способе К-1.

Способ Л

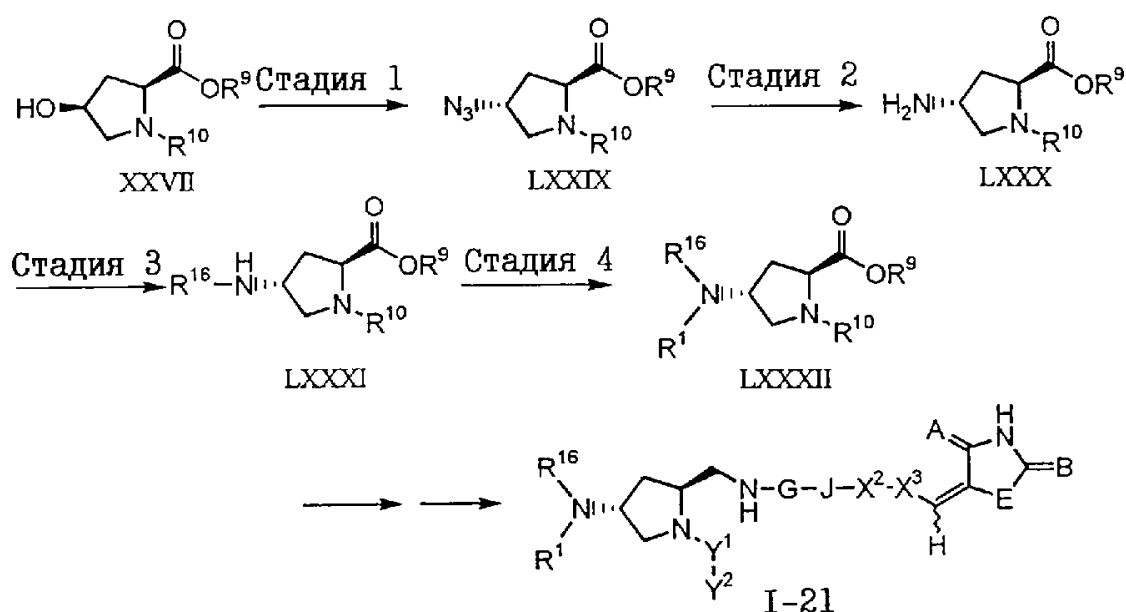
По этому способу синтез соединения с атомом серы в 4-м положении пирролидинового кольца и углеродной цепью во 2-м положении проводят

аналогично тому, как это описано в способе Д-1 или Д-2, с использованием в качестве исходных соединения (LXXV), полученного по способу И, или соединения, у которого серусодержащий заместитель в 4-м положении имеет противоположную конфигурацию.

Способ М

В этом способе синтезируют соединение с замещенной тиогруппой в 4-м положении пирролидинового кольца и амидной связью, отделенной от кольца углеродной цепью, во 2-м положении пирролидинового кольца, причем указанный синтез проводят аналогично тому, как это описано в способах Е-1-Е-4, с использованием в качестве исходных соединений (LI), (LIV) и (LV).

Способ Н



где А, В, Е, G, J, R^1 , R^9 , R^{10} , R^{16} , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (XXVII → LXXIX)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 4 в способе А-1.

Стадия 2 (LXXIX → LXXX)

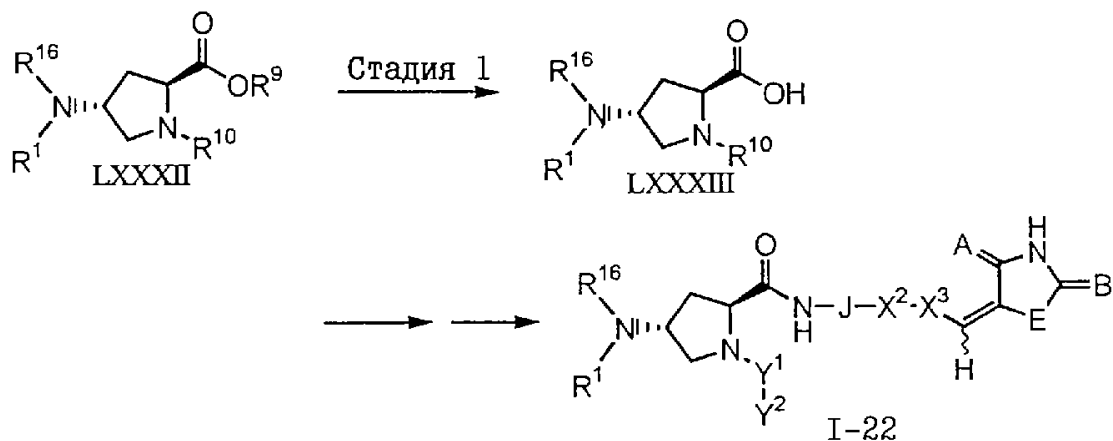
Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 7 в способе А-1.

Стадии 3 и 4 (LXXX → LXXXI), (LXXXI → LXXXII)

Эти стадии включает N-алкилирование. Например, эти стадии проводят аналогично тому, как это описано для стадии 2 в способе Ж-2.

Полученное соединение трансформируют в целевое соединение аналогично тому, как это описано для стадий 2-7 в способе А-3.

Способ О



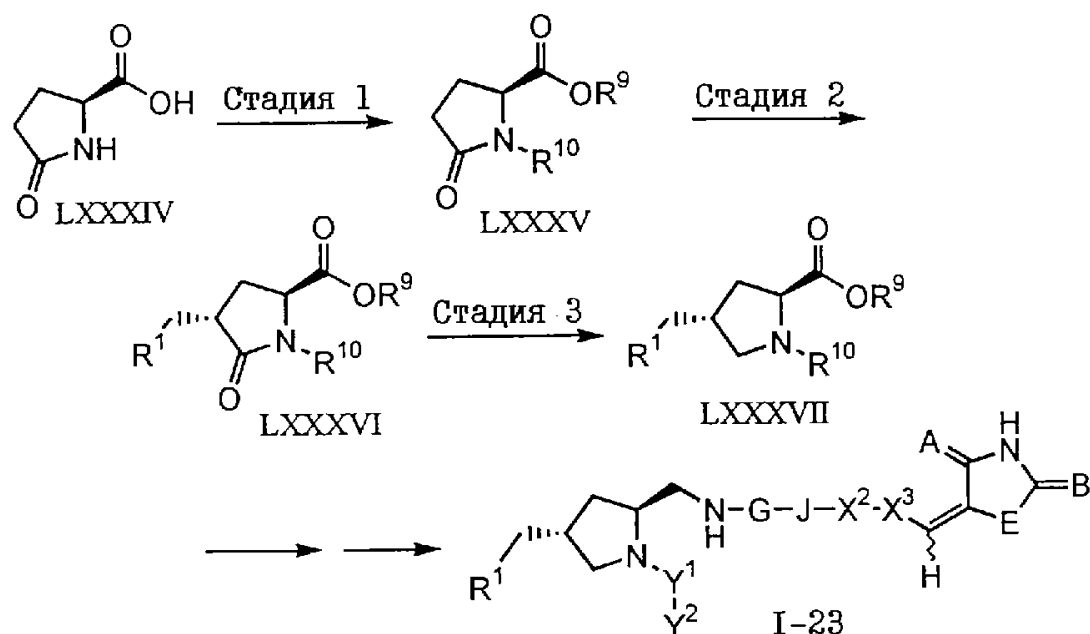
где А, В, Е, J, R¹, R⁹, R¹⁰, R¹⁶, X², X³, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (LXXXII → LXXXIII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 1 в способе Б-1.

Полученное соединение трансформируют в целевое соединение аналогично тому, как это описано на стадиях 3-5 в способе Б-1.

Способ П-1



где A, B, E, G, J, R^1 , R^9 , R^{10} , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (LXXXIV → LXXXV)

Эта стадия включает защиту вторичного амина пирролидинового кольца после защиты карбоксильной группы; например, 1) исходное соединение под действием тионилхлорида в растворителе, таком, как толуол, дихлорметан, тетрагидрофуран и т.п., превращают в галоидангидрид, к которому затем добавляют спирт, такой, как метанол, этанол и т.п., получая метиловый эфир, этиловый эфир и т.п., 2) если R^{10} означает БОК, то эту стадию проводят в присутствии диметиламинопиридина в качестве катализатора аналогично тому, как это описано для стадии 1 в способе А-1 (Р.А. Grieco и др., J. Org. Chem., 48, 2424-2426 (1983)).

Стадия 2 (LXXXV → LXXXVI)

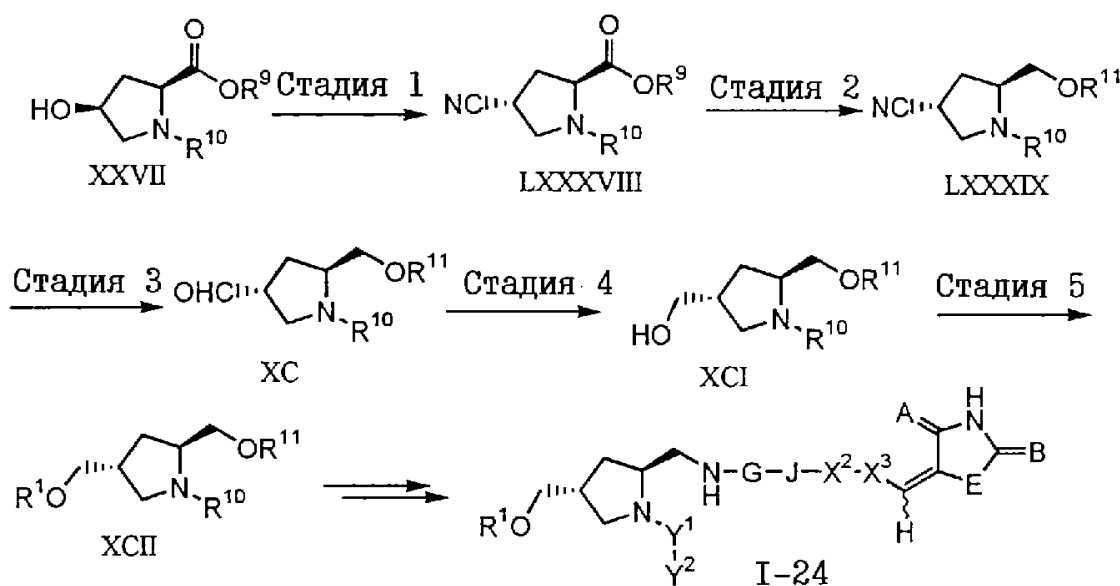
Эта стадия включает введение "необязательно замещенного аралкила" в α -положение карбонила (т.е. 4-е положение пирролидинового кольца). Например, эту стадию проводят взаимодействием с алкилгалоидом, таким, как бензилхлорид, в растворителе, таком, как тетрагидрофуран и т.п., в присутствии основания, такого, как гексаметилдисилазан лития (J. Ezquerro и др., Tetrahedron, 49(38), 8665-8678 (1993)).

Стадия 3 (LXXXVI – LXXXVII)

Эта стадия включает восстановление кетона в 5-м положении пирролидинового кольца. Например, эту стадию проводят взаимодействием с восстановителем, таким, как триэтилборгидрид лития и т.п., в растворителе, таком, как простой эфир, толуол и т.п., с последующим взаимодействием с триэтилсиланом в присутствии кислоты Льюиса, такой, как эфират BF_3 (С. Pedregal и др., *Tetrahedron Letters*, 35(13), 2053-2056 (1994)).

Полученное соединение трансформируют в целевое соединение аналогично тому, как это описано для стадий 2-7 в способе А-1 и для стадий 7-10 в способе А-1.

Способ П-2



где А, В, Е, G, J, R^1 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X^2 , X^3 , Y^1 , Y^2 и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (XXVII → LXXXVIII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 1 в способе Д-2.

Стадия 2 (LXXXVIII – LXXXIX)

Эта стадия включает получение гидроксипроизводного аналогично тому, как это описано для стадии 3 в способе А-1, и защиту гидроксигруппы.

Например, если защитная группа представляет собой трет-бутилдиметилсилильную группу, то процесс проводят взаимодействием с силилирующим реагентом,

таким, как трет-бутилдиметилсилилхлорид и т.п., в растворителе, таком, как диметилформамид и т.п., в присутствии имидазола.

Стадия 3 (LXXXVIX → XC)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 2 в способе Д-2.

Стадия 4 (XC → XCI)

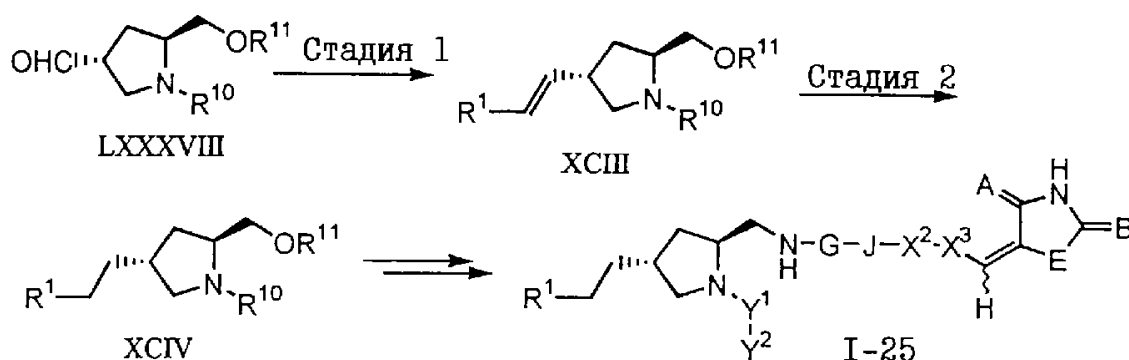
Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 1 в способе Е-2.

Стадия 5 (XCI → XCII)

Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 1 в способе А-3.

Затем целевое соединение получают аналогично тому, как это описано для стадий 3-7 в способе А-3, после удаления гидроксизащитной группы. Например, если защитная группа представляет собой трет-бутилдиметилсилил, снятие защиты проводят обработкой фторидом тетрабутиламмония в растворителе, таком, как тетрагидрофуран и т.п.

Способ II-3



где A, B, E, G, J, R¹, R¹⁰, R¹¹, X², X³, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

Стадия 1 (LXXXVIII → XCIII)

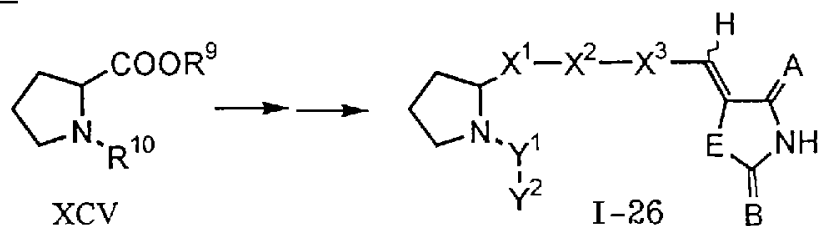
Эту стадию проводят аналогично тому, как это описано для стадии 2 в способе Д-1.

Стадия 2 (XCIII → XCIV)

Эту стадию проводят вышеупомянутым каталитическим гидрированием. Затем целевое соединение получают аналогично тому, как это описано для

стадий 3-7 в способе А-3, после удаления гидроксизащитной группы. Например, если защитная группа представляет собой трет-бутилдиметилсилильную группу, снятие защиты проводят обработкой фторидом тетрабутиламмония в растворителе, таком, как тетрагидрофуран и т.п.

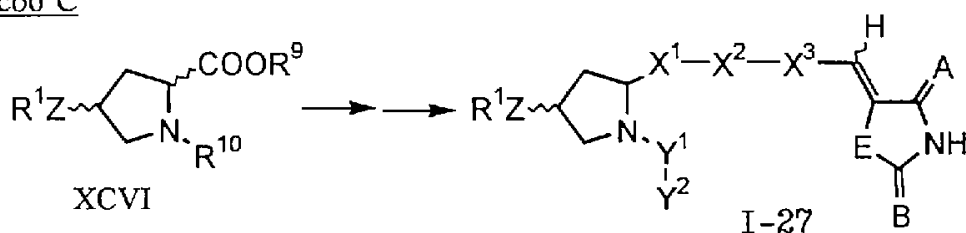
Способ Р



где А, В, Е, R⁹, R¹⁰, X¹, X², X³, Y¹, Y² и волнистая линия имеют значения, указанные выше.

В этом синтезируют соединение, не имеющее заместителя в 4-м положении пирролидинового кольца. Целевое соединение получают аналогично тому, как это описано в вышеуказанных способах, за исключением того, что в качестве исходного соединения используют пролин.

Способ С



где А, В, Е, R⁹, R¹⁰, X¹, X², Y¹ и Y² имеют значения, указанные выше, волнистая линия при пирролидиновом кольце означает, что связь имеет R- или S-конфигурацию, а волнистая линия при двойной связи означает, что атом водорода принимает цис- или транс-положение относительно Е.

В этом способе синтезируют соединения, соответствующие тем, которые описаны в способах А, И и т.п., но имеют иную конфигурацию(и) во 2-м и/или 4-м положении. Синтезированные выше соединения с атомом кислорода в 4-м положении имеют конфигурацию (2β,4α), соединения с атомом серы в 4-м положении имеют (2β,4β)- или (2β,4α)-конфигурацию. По способу С синтезируют соединения с атомами азота или серы в 4-м положении, имеющие конфигурации (2β,4β), (2α,4β) или (2α,4α).

Все исходные соединения описаны у J.K. Still и др., J. Org. Chem., 46, 2954-2960 (1981) и в японской патентной публикации (KOKAI) 294970/1993 (US 5317016). Трансформацию соответствующих функциональных групп проводят аналогично тому, как это описано выше. Если соединение содержит функциональную(ые) группу(ы), которая(ые) может(гут) воспрепятствовать реакции, такую(ие) группу(ы) можно предварительно защитить, а затем деблокировать на соответствующей стадии по методикам, приведенным в литературе, такой, как Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Green (John Wiley & Sons).

Хотя во всех вышеописанных способах указаны конкретные заместители и положения замещения, тем не менее соединения по изобретению могут быть получены любым из вышеуказанных способов А-С соответственно.

Термин "соединение по настоящему изобретению" включает фармацевтически приемлемые соли и гидраты соединений. Примерами являются соли с щелочными металлами (например, литием, натрием и калием), щелочно-земельными металлами (например, магнием и кальцием), аммонием, органическими основаниями, аминокислотами, минеральными кислотами (например, хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, фосфорной кислотой и серной кислотой) или с органическими кислотами (например, уксусной кислотой, лимонной кислотой, малеиновой кислотой, фумаровой кислотой, бензолсульфокислотой и пара-толуолсульфокислотой) и гидраты указанных солей. Соли и гидраты получают обычными методами. Гидраты могут удерживать за счет координационных связей произвольное количество молекул воды.

Настоящее изобретение не ограничено какими-либо определенными изомерами, а включает все возможные изомеры и рацемические модификации.

Соединения по изобретению подавляет продуцирование арахидоновой кислоты, простагландина E_2 и лейкотриена C_4 благодаря ингибированию цитоплазматической фосфолипазы A_2 и может применяться при профилактике и лечении заболеваний, связанных с действием простагландинов или лейкотриена.

В частности, соединения по изобретению могут применяться при профилактике и лечении заболеваний, таких, как ревматоидный артрит, астма,

воспалительные заболевания кишечника, травмы, вызванные ишемической реперфузией, аллергический ринит, псориаз и др.

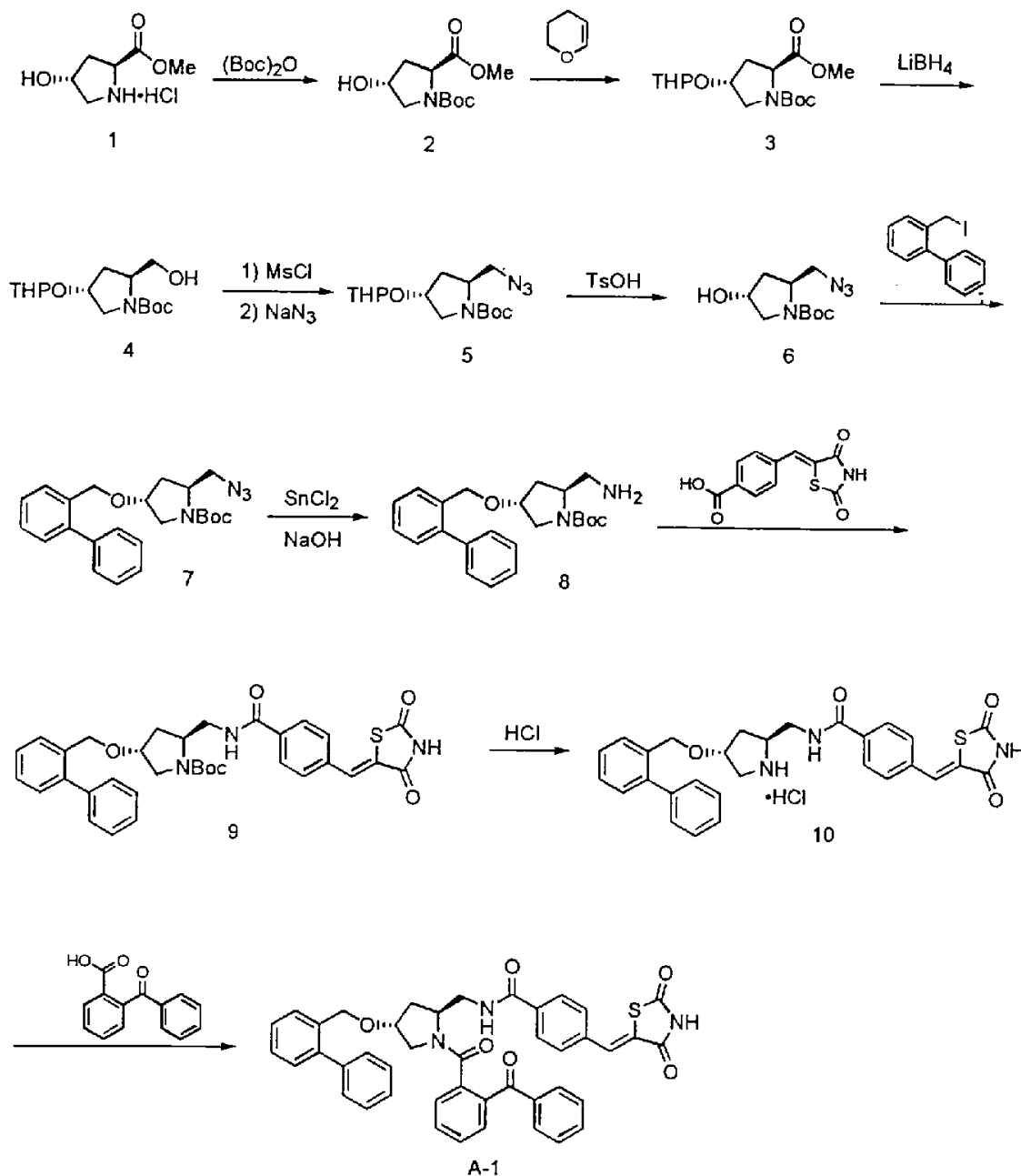
Когда соединения по изобретению назначают пациенту для профилактики и лечения вышеуказанных заболеваний, они могут вводиться оральным путем в форме порошка, гранул, таблеток, капсул, пилюль и жидких препаратов или парентеральным путем, например, инъекцией, в форме суппозитория, в форме композиции для чрескожного введения, инсуффляцией и т.п. В необходимых случаях эффективное количество соединения по изобретению смешивают с лекарственными вспомогательными добавками, такими, как эксципиенты, связывающие вещества, смачивающие вещества, разрыхлители, смазывающие вещества и т.п. При приготовлении лекарственных препаратов для инъекции соединение по изобретению и пригодный носитель стерилизуют.

Соответствующая дозировка варьируется в зависимости от состояния пациента, пути введения, возраста и веса тела. Кроме того, дозировка определяется лечащим врачом. При оральном введении взрослым доза обычно составляет 1-100 мг/кг/день, предпочтительно 10-50 мг/кг/день, а при парентеральном введении взрослым доза может составлять 0,1-10 мг/кг/день, предпочтительно 1-5 мг/кг/день, и можно вводить однократно или несколькими порциями.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах, которые не ограничивают его объем.

Примеры

Пример 1 (способ А-1)



К раствору гидрохлорида метилового эфира 4-гидрокси-L-пролина (1) (18,14 г, 99,88 ммоль) в диоксане (150 мл) при охлаждении льдом и перемешивании добавляют 10%-ный водный раствор гидрокарбоната натрия (120 мл) и 26,19 г (120,0 ммоль) ди-трет-бутилкарбоната и полученную смесь перемешивают еще в течение 1 ч, поддерживая ту же температуру. Полученной реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают

еще в течение 17 ч. Нерастворившийся материал отфильтровывают, фильтрат экстрагируют этилацетатом (300 мл). Органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 24,0 г (98,0%) соединения (2) в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,42 (2/3x9H, s), 1,46 (1/3x3H, s), 1,81-2,38 (3H), 3,40-3,68 (2H), 3,71 (1H, s), 3,73 (3H, s), 4,36-4,55 (2H).

(2) 2 → 3

К раствору соединения (2) (24,0 г, 97,85 ммоль) в хлороформе (300 мл) добавляют при охлаждении льдом и перемешивании 10,0 г (118,9 ммоль) дигидропирана и 350 мг пара-толуолсульфокислоты. Полученную реакцию смесь перемешивают в течение 1 ч, поддерживая ту же температуру, а затем дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают еще в течение 5 ч. Реакционную смесь промывают 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 2:1); получают 22,2 г (68,9%) целевого соединения (3).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,41 (2/3x9H, s), 1,46 (1/3x9H, s), 1,53 (4H, m), 1,60-1,90 (2H), 1,98-2,50 (2H), 3,39-3,75 (3H), 3,73 (2/3x3H, s), 3,74 (1/3x3H, s), 3,83 (1H, m), 4,27-4,47 (2H), 4,61-4,70 (1H).

(3) 3 → 4

К раствору соединения (3) (22,2 г, 67,4 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл) добавляют при охлаждении льдом и перемешивании 2,2 г (101 ммоль) боргидрида лития. Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч, поддерживая ту же температуру, а затем дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают еще в течение 17 ч. К реакционной смеси добавляют метанол (1 мл), ледяную воду (500 мл), 10%-ный водный раствор соляной кислоты (35 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (500 мл). Органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 18,9 г (93,1%) соединения (4) в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,42-1,90 (16H), 2,02-2,24 (1H), 3,34-3,92 (6H), 4,11 (1H, s), 4,28 (1H, ушир. s), 4,88 (1H, m).

(4) 4 → 5

К раствору соединения (4) (18,9 г, 62,71 ммоль) в тетрагидрофуране (150 мл) добавляют при охлаждении льдом и перемешивании 12 мл триэтиламина и 8,71 г (76,04 ммоль) метансульфонилхлорида. Полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, поддерживая ту же температуру. Затем к реакционной смеси добавляют этилацетат (400 мл), органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 2:1), получая 15,48 г целевого соединения (5) в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,47 (9H, s), 1,53 (3H, s), 1,60–1,88 (2H), 1,93–2,25 (2H), 3,20–3,92 (7H), 4,08 (1H, m), 4,38 (1H, m), 4,65 (1H, m).

(5) 5 → 6

К раствору соединения (5) (15,48 г, 47,43 ммоль) в метаноле (400 мл) добавляют 400 мг пара-толуолсульфокислоты и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют триэтиламин (1 мл) и полученную смесь концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в 200 мл этилацетата, органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 11,5 г продукта в виде масла, который используют на последующей стадии.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,48 (9H, s), 1,70 (1H, ушпир.s), 2,05 (2H, m), 3,08–4,20 (5H), 4,46 (1H, m).

(6) 6 → 7

К раствору соединения (6) (19,16 г, 79,08 ммоль) в N,N-диметилформамиде (160 мл) добавляют 60%-ный гидрид натрия (3,48 г, 86,99 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 20 мин при 50°С. К реакционной смеси добавляют при охлаждении льдом и перемешивании раствор 2-фенилбензилиодида (23,26 г, 79,08 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч 40 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь растворяют в этилацетате (200 мл). Органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с

силикагелем (гексан:этилацетат, 4:1), получая 23,89 г (74%) целевого соединения (7).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,46 (9H, s), 1,72-2,15 (6H), 3,06-4,14 (6H), 4,38 (2H, d, $J=2,4$ Гц), 7,20-7,56 (9H).

ИК-спектр ν_{max} (в пленке): 2103, 1649, 1394, 1256, 1164, 1121 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_3$): рассчитано: С 67,63, Н 6,91, N 13,72%; обнаружено: С 67,43, Н 6,97, N 13,64%.

(7) 7 → 8

Дигидрат хлорида олова (19,32 г, 47,30 ммоль) растворяют в 2н. водном растворе гидроксида натрия (142 мл) и полученный раствор добавляют при охлаждении льдом и перемешивании к раствору соединения (7) (19,32 г, 47,30 ммоль) в этаноле (194 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч, поддерживая ту же температуру. Осадок отфильтровывают, фильтрат концентрируют в вакууме. К остатку добавляют этилацетат (200 мл), органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 18,09 г (100%) целевого соединения (8) в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,31 (2H, s), 1,45 (9H, s), 1,78-2,12 (2H), 2,68-2,90 (2H), 3,19-4,05 (4H), 4,38 (2H, d, $J=3,0$ Гц), 7,23-7,54 (9H).

ИК спектр ν_{max} (в пленке): 3372, 1691, 1397, 1254, 1168, 1118 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 70,56, Н 7,98, N 7,16%; обнаружено: С 70,45, Н 7,89, N 7,07%.

(8) 8 → 9

К раствору соединения (8) (13,84 г, 36,18 ммоль) в N,N-диметилформамиде (200 мл) добавляют при комнатной температуре 4-(2,4-диоксотиазолидин-5-илиденметил)бензойную кислоту (9,02 г, 36,18 ммоль), гидрат 1-гидросибензотриазола (5,54 г, 36,18 ммоль) и гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (7,63 г, 39,80 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч. Затем к реакционной смеси добавляют этилацетат (400 мл), органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на

колонке с силикагелем (хлороформ:метанол, 49:1), получая 20,20 г (100%) целевого соединения (9).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,60–1,83 (1H), 2,05–2,25 (1H), 3,05–4,30 (6H), 4,37 (1H, d_{AB} , $J=11,0$ Гц), 4,42 (1H, d_{AB} , $J=11,0$ Гц), 7,20–7,60 (9H), 7,53 (2H, d_{AB} , $J=8,3$ Гц), 7,82 (1H, s), 7,96 (2H, d_{AB} , $J=8,3$ Гц), 8,68 (1H, ушир.s), 9,07 (1H, ушир.s).

ИК ν_{max} (KBr): 3411, 1750, 1708, 1667, 1611, 1542, 1405, 1318, 1296, 1162, 1120 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{SO}_6$): рассчитано: С 66,54, Н 5,75, N 6,85, S 5,22%; обнаружено: С 66,33, Н 5,83, N 6,76, S 5,07%.

(9) 9 → 10

К раствору соединения (9) (21,87 г, 35,63 ммоль) в этилацетате (100 мл) добавляют при комнатной температуре и перемешивании 4н. соляную кислоту в этилацетате (80 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре. Осадок отделяют, получая 17,23 г (88%) гидрохлорида (10).

ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ част./млн: 1,72 (1H, m), 2,07 (1H, m), 3,00–3,92 (5H), 4,12–4,22 (1H), 4,36 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,39 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,20–7,59 (9H), 7,71 (2H, d_{AB} , $J=8,2$ Гц), 7,84 (1H, s), 8,05 (2H, d_{AB} , $J=8,2$ Гц), 9,05 (1H, t, $J=5,6$ Гц), 9,22–9,72 (1H, ушир.), 11,80–12,10 (1H, ушир.), 12,43–13,00 (1H, ушир.).

ИК ν_{max} (KBr): 3421, 3237, 1748, 1705, 1637, 1610, 1541, 1300, 1153 cm^{-1} .

Элементный анализ: ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{ClSO}_4 \cdot 1,1\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 61,12, Н 5,34, N 7,37, Cl 6,22, S 5,63%; обнаружено: С 61,17, Н 5,14, N 7,33, Cl 6,29, S 5,49%.

(10) 10 → A-1

К раствору соединения (10) (111,4 мг, 0,202 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляют при комнатной температуре 2-бензоилбензойную кислоту (50,4 мг, 0,223 ммоль), гидрат 1-гидроксибензотриазола (34,1 мг, 0,223 ммоль), гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (42,7 мг, 0,223 ммоль) и триэтиламин (0,042 мл, 0,303 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течении 2 ч. Затем к реакционной смеси добавляют этилацетат

(30 мл), органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол, 100:1), получая 94,1 мг (64,6%) целевого соединения (А-1).

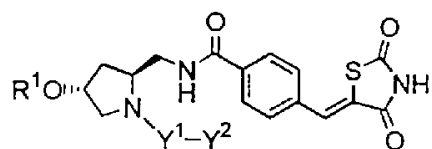
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,81 (1H, ddd, $J=5,0, 7,6, 13,8$ Гц), 2,19-2,28 (1H), 3,25 (1H, dd, $J=4,1, 12,0$ Гц), 3,34 (1H, d, $J=12,0$ Гц), 3,41 (1H, ddd, $J=5,4, 6,9, 14,1$ Гц), 3,87-3,95 (2H), 4,24 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,35 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,52 (1H, dq, $J=2,6, 7,3$ Гц), 7,24-7,62 (18H), 7,74 (2H, d, $J=7,8$ Гц), 7,78 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,5$ Гц), 8,25 (1H, t, $J=5,0$ Гц).

ИК ν_{max} (KBr): 3405, 3058, 1749, 1708, 1655, 1624, 1577, 1317, 1152 cm^{-1} .

Элементный анализ: ($\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{SO}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 70,67, Н 4,97, N 5,75, S 4,39%; обнаружено: С 70,75, Н 4,98, N 5,68, S 4,49%.

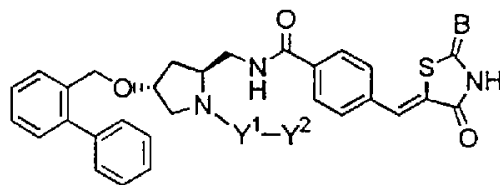
Соединения (А-2)-(А-57) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Полученные результаты приведены в таблицах 1-6.

Таблица 1



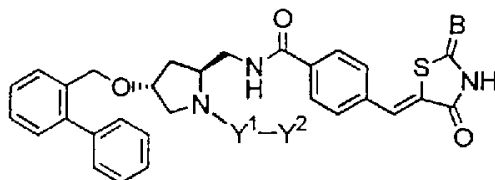
Соед. №	R ¹	-Y ¹ -Y ²	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-1			4,24 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,35 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,78 (1H, s)
A-2			4,34 (1H, d _{AB} , J=11,8 Гц), 4,48 (1H, d _{AB} , J=11,8 Гц), 7,77 (1H, s)
A-3			4,41 (2H, s), 7,78 (1H, s)
A-4			4,41 (1H, d _{AB} , J=12,0 Гц), 4,50 (1H, d _{AB} , J=12,0 Гц), 7,77 (1H, s)
A-5			4,35 (1H, d _{AB} , J=11,8 Гц), 4,46 (1H, d _{AB} , J=11,8 Гц), 7,78 (1H, s)
A-6			4,40 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,48 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,71 (1H, s)
A-7			4,41 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,47 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,70 (1H, s)
A-8			4,39 (1H, d _{AB} , J=11,0 Гц), 4,48 (1H, d _{AB} , J=11,0 Гц), 7,79 (1H, s)
A-9			4,34 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 4,45 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 7,80 (1H, s)
A-10			4,33 (1/2×1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,37 (1/2×1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 4,43 (1/2×1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,49 (1/2×1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 7,79

Таблица 2



Соед. №	$-Y^1-Y^2$	В	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-11		O	(ДМСО-d ₆), 4,33 (2H, s), 7,82 (1H, s)
A-12		O	4,22 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,33 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 7,82 (1H, s)
A-13	-	-	-
A-14		O	4,22 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,33 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 7,81 (1H, s)
A-15	-	-	-
A-16		O	4,25 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 4,36 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 7,77 (1H, s)
A-17		O	4,24 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,34 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,78 (1H, s)
A-18		O	4,25 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,36 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,79 (1H, s)
A-19		O	4,23 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,34 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 7,80 (1H, s)
A-20		S	4,25 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц), 4,36 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц), 7,58 (1H, s)

Таблица 3

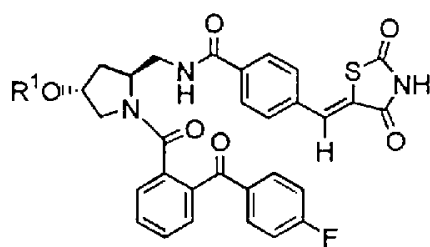


Соед. №	$-Y^1-Y^2$	B	ЯМР ($CDCl_3$), δ част./млн
A-21		O	4,22 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,33 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,78 (1H, s)
A-22		O	4,26 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,36 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,77 (1H, s)
A-23		O	4,25 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,33 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,77 (1H, s)
A-24		O	4,34 (1H, d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 4,41 (1H, d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 7,69 (1H, s)
A-25		O	4,23 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,41 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,69 (1H, s)
A-26		O	4,20 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,33 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,83 (1H, s)
A-27		S	2,30 (3H, s), 4,22 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,34 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,58 (1H, s)
A-28		S	4,26 (1H, d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 4,37 (1H, d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 7,56 (1H, s)

RU 2198174 C2

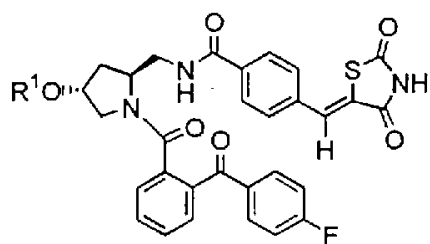
RU 2198174 C2

Таблица 4



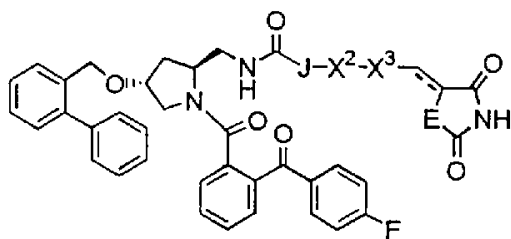
Соед. №	R ¹	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-29		5,27 (1H, s), 7,78 (1H, s)
A-30		4,23 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,31 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц)
A-31		4,42 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 4,51 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 7,78 (1H, s)
A-32		4,32 (1H, d _{AB} , J=11,9 Гц), 4,41 (1H, d _{AB} , J=11,9 Гц), 7,78 (1H, s)
A-33		4,45 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 4,50 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 7,75 (1H, s)
A-34		4,36 (1H, d _{AB} , J=12,5 Гц), 4,42 (1H, d _{AB} , J=12,5 Гц), 7,77 (1H, s)
A-35		4,05 (1H, d _{AB} , J=12,3 Гц), 4,10 (1H, d _{AB} , J=12,3 Гц), 7,69 (1H, s)
A-36		4,30 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,39 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц)
A-37		4,38 (1H, d _{AB} , J=11,6 Гц), 4,49 (1H, d _{AB} , J=11,6 Гц), 7,76 (1H, s)
A-38		4,31 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 4,41 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 7,76 (1H, s)

Таблица 5

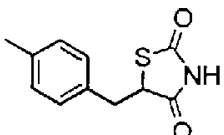


Соед. №	R ¹	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-39		4,24 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 4,33 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 7,74 (1H, s)
A-40		4,62 (1H, d _{AB} , J=12,3 Гц), 4,73 (1H, d _{AB} , J=12,3 Гц), 7,75 (1H, s)
A-41		3,68 (3H, s), 7,75 (1H, s)
A-42		4,48 (1H, d _{AB} , J=12,0 Гц), 4,56 (1H, d _{AB} , J=12,0 Гц), 7,70 (1H, s)
A-43		4,51 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 4,63 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 7,78 (1H, s)
A-44		4,20 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,29 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,75 (1H, s)
A-45		4,20 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,32 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,75 (1H, s)
A-46		4,25 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,39 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,72 (1H, s)
A-47		4,29 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 4,40 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 7,77 (1H, s)
A-48		4,45 (1H, d _{AB} , J=12,3 Гц), 4,50 (1H, d _{AB} , J=12,3 Гц), 7,77 (1H, s)

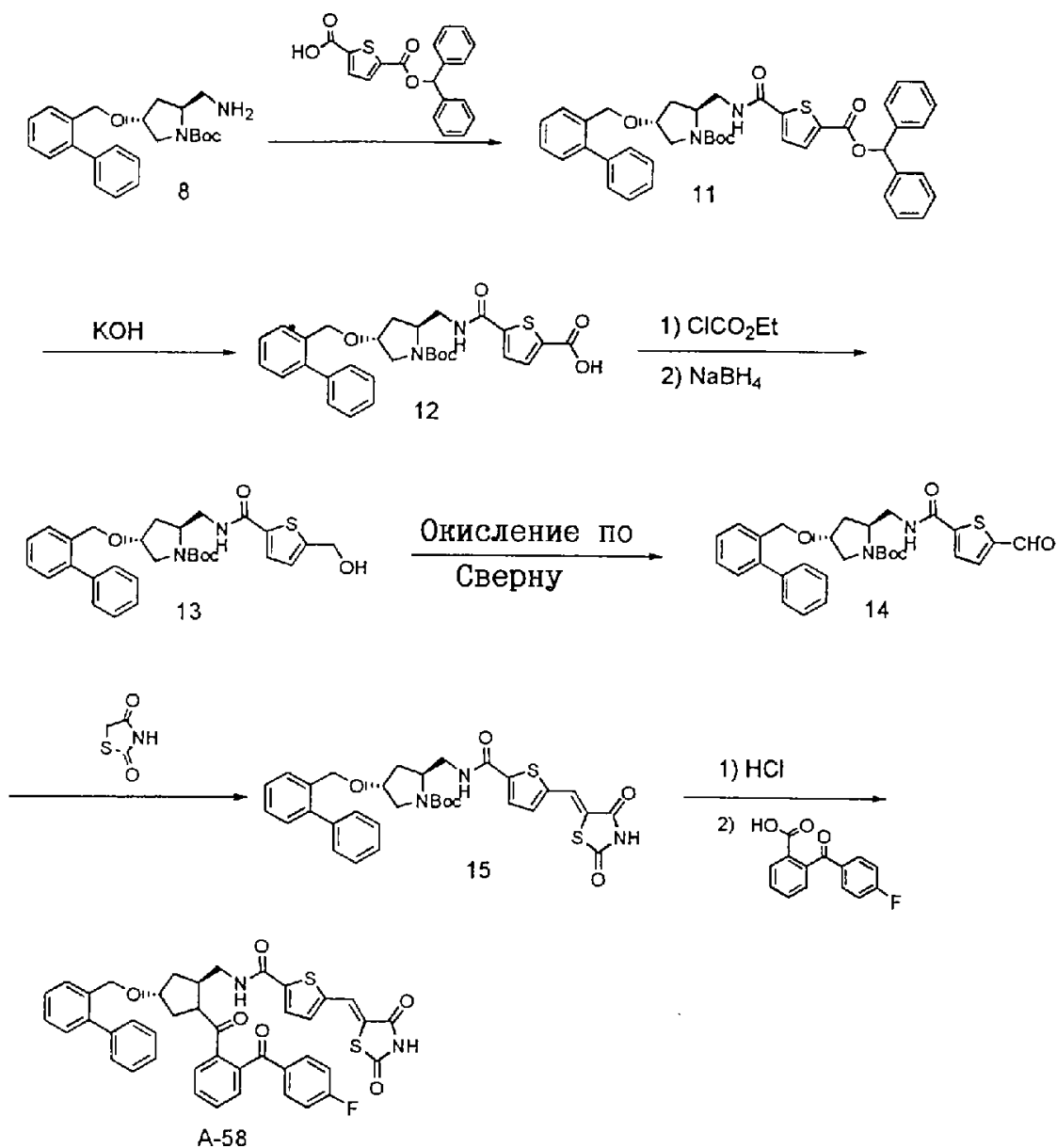
Таблица 6



Соед. №		ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-49		4,25 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,35 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 6,69 (1H, dd, J=11,4, 15,3 Гц), 7,01 (1H, d, J=15,3 Гц)
A-50		4,25 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,32 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,60 (1H, s)
A-51		1,60-2,25 (4H, m), 2,69 (2H, m), 4,23 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,34 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,46 (1H, m)
A-52		4,25 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 4,36 (1H, d _{AB} , J=11,7 Гц), 6,54 (1H, d, J=12,6 Гц), 7,75 (1H, s)
A-53		4,25 (1H, d _{AB} , J=12,0 Гц), 4,34 (1H, d _{AB} , J=12,0 Гц), 6,92 (1H, t, J=7,5 Гц)
A-54		4,25 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,36 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 6,64 (1H, s)
A-55		4,25 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,34 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 6,46 (1H, d, J=14,4 Гц)
A-56		4,26 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,36 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 7,79 (1H, s), 8,03 (1H, s)

A-57		4,23 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,34 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц)
------	---	--

Пример 58 (способ А-2)



этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (640 мг, 3,3 ммоль) и смесь перемешивают в течение 17 ч. Реакционную смесь выливают в воду, к этой смеси добавляют 2н. водный раствор соляной кислоты до кислого значения pH и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 3:1), получая 1,51 г (71%) целевого соединения (11).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,46 (9H, s), 1,70 (1H, m), 2,18 (1H, m), 3,10-3,40 (2H), 3,45-3,70 (2H), 3,90-4,05 (1H), 4,05-4,25 (1H), 4,35 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,42 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,05 (1H, s), 7,20-7,50 (20H), 7,79 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 8,75 (1H, m).

(2) 11 → 12

К раствору соединения (11) (1,51 г, 2,15 ммоль) в метаноле (15 мл) и диметилсульфоксиде (5 мл) добавляют 1н. водный раствор гидроксида калия (4 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 17,5 ч при комнатной температуре. Метанол удаляют концентрированием в вакууме, остаток растворяют в воде и смесь промывают эфиром. К водному слою добавляют 2н. водный раствор соляной кислоты до кислого значения pH и смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 1,16 г (100%) соединения (12).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,47 (9H, s), 1,79 (1H, m), 2,13 (1H, m), 3,20-3,45 (2H), 3,45-3,70 (2H), 3,90-4,05 (1H), 4,05-4,25 (1H), 4,34 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,41 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,20-7,60 (10H), 7,77 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 8,65 (1H, m).

(3) 12 → 13

К раствору соединения (12) (1,15 г, 2,1 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляют при охлаждении льдом и перемешивании триэтиламин (0,3 мл) и этилхлоркарбонат (0,2 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч, поддерживая ту же температуру. Выпавшие в осадок соли отделяют фильтрованием, фильтрат по каплям добавляют к суспензии боргидрида натрия (0,24 г, 6,3 ммоль) в воде при комнатной температуре и полученную смесь

перемешивают в течение 3,5 ч. Реакционную смесь выливают в воду, к этой смеси добавляют 2н. водный раствор соляной кислоты до кислого значения pH и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 1,11 г (99%) производного спирта (13).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,46 (9H, s), 1,65–1,80 (1H), 2,50 (1H, m), 3,10–3,40 (2H), 3,45–3,65 (2H), 3,90–4,25 (2H), 4,38 (2H, m), 4,82 (2H, s), 6,95 (1H, d, $J=3,8$ Гц), 7,25–7,50 (10H), 8,34 (1H, m).

(4) 13 → 14

К раствору оксалилхлорида (0,282 мл, 3,2 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют по каплям раствор диметилсульфоксида (0,45 мл, 6,3 ммоль) в дихлорметане (1 мл) при -78°C . После перемешивания в течение 10 мин при той же температуре к смеси по каплям добавляют в течение 15 мин раствор соединения (13) (1,1 г, 2,1 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавляют хлороформом, органический слой промывают 2н. водным раствором соляной кислоты, 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, от 3:1 до 1:1), получая 0,91 г (83%) соединения (14).

Тонкослойная хроматография: $R_f = 0,4$ (гексан:этилацетат, 1:1).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,47 (9H, s), 1,60–1,80 (1H), 2,14 (1H, m), 3,10–3,40 (2H), 3,50–3,70 (2H), 3,98 (1H, m), 4,05–4,25 (1H), 4,39 (2H, m), 7,25–7,55 (9H), 7,58 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 7,71 (1H, d, $J=3,8$ Гц), 8,84 (1H, m), 9,93 (1H, s).

(5) 14 → 15

К раствору соединения (14) (900 мг, 1,73 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляют тиазолидиндион (240 мг, 2,1 ммоль), 1М раствор пиперидина в толуоле (0,17 мл) и 1М раствор уксусной кислоты в толуоле (0,17 мл) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16,5 ч. После удаления растворителя концентрированием в вакууме остаток хроматографируют

на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол, 100:1), получая 610 мг (57%) целевого соединения (15).

Тонкослойная хроматография: $R_f = 0,2$ (гексан:этилацетат, 1:1).

(6) 15 → A-58

Соединение (A-58) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (A-1) из соединения (9) в примере 1, с использованием соединения (15) в качестве исходного.

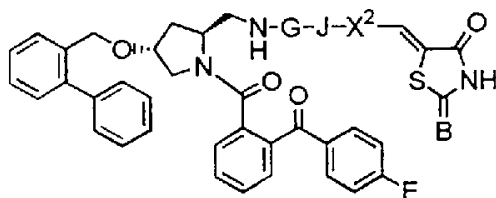
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,76-1,96 (1H), 2,14-2,32 (1H), 3,20-3,55 (3H), 3,70-4,19 (2H), 4,25 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,36 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,40-4,60 (1H), 7,08 (1H, m), 7,17 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 7,20-7,70 (15H), 7,57 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 7,79 (1H, m), 7,89 (1H, s), 8,18 (1H, m), 8,89 (1H, m).

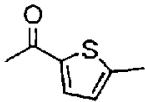
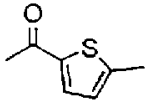
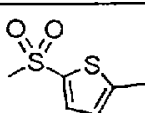
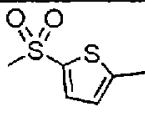
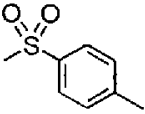
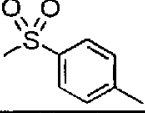
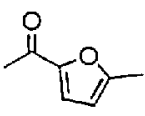
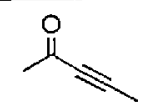
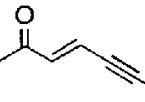
ИК-спектр, ν_{max} (нуйол): 1747, 1706, 1597, 1293 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{41}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2\text{F} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 65,24, Н 4,41, N 5,57, S 8,50, F 2,52%; обнаружено: С 65,25, Н 4,49, N 5,61, S 8,64, F 2,48%.

Соединения (A-59)–(A-66) получают аналогично тому, как это описано выше. Результаты приведены в таблице 7.

Таблица 7

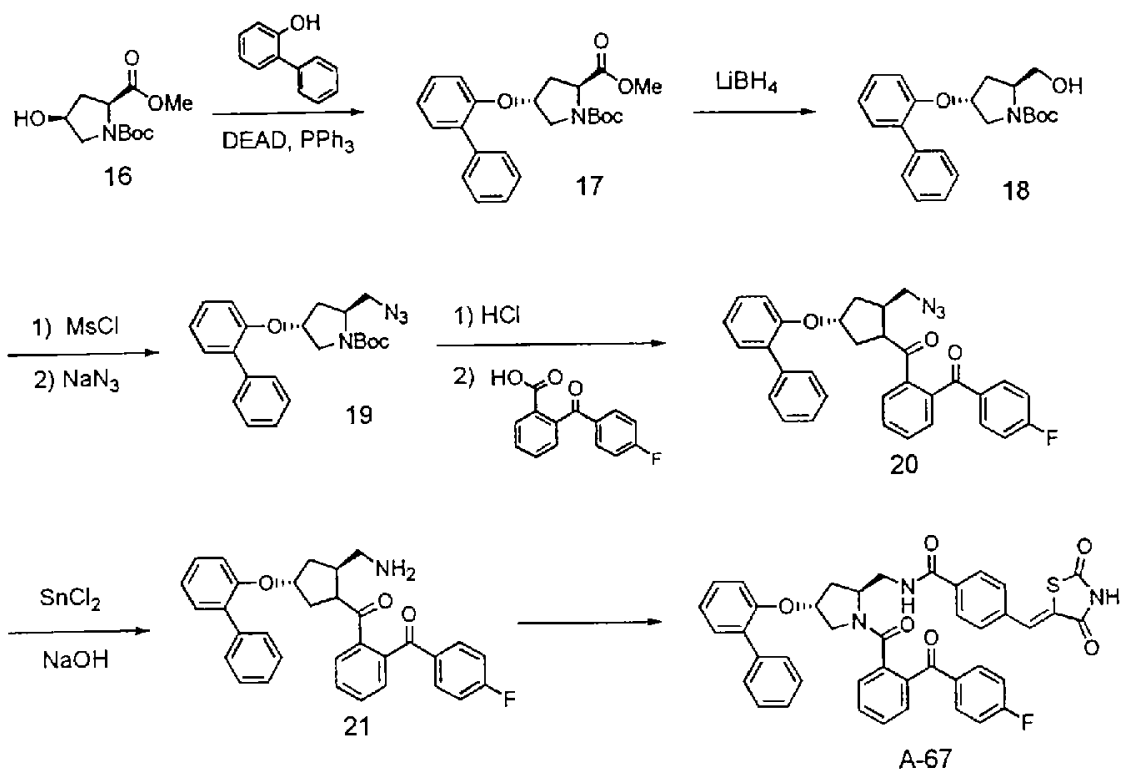


Соед. №	-G-J-X ² -	B	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-58		O	4,25 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц), 4,36 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц), 7,89 (1H, s)
A-59		S	4,25 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц), 4,36 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц), 7,70 (1H, s)
A-60		O	4,28 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,34 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 7,71 (1H, s)
A-61		S	4,28 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,39 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,50 (1H, s)
A-62		O	4,27 (1H, d _{AB} , J=11,0 Гц), 4,39 (1H, d _{AB} , J=11,0 Гц)
A-63		S	4,26 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц), 4,39 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц)
A-64		O	4,25 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,33 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 6,76 (1H, d, J=3,3 Гц), 7,50 (1H, s)
A-65		O	4,25 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 4,35 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 6,77 (1H, s)
A-66		O	4,24 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,35 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 6,92 (1H, d, J=2,8 Гц)

RU 2198174 C2

RU ? 198174 C2

Пример 67 (способ А-3)



(1) 16 → 17

К раствору метилового эфира N-БОК-дис-4-гидрокси-L-пролина (16) (5,46 г, 22,26 ммоль), 2-фенилфенола (4,17 г, 24,50 ммоль) и трифенилфосфина (6,60 г, 24,50 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляют при перемешивании и охлаждении льдом раствор диэтилового эфира азодикарбоновой кислоты (4,27 г, 24,52 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл). Смесь перемешивают в течение 18 ч при комнатной температуре и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в эфире (100 мл). Кристаллический осадок отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 3:1), получая 6,19 г (67%) соединения (17).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,40 (2/3x9H, s), 1,43 (1/3x9H, s), 1,97-2,18 (1H), 2,34-2,42 (1H), 3,56-3,87 (5H), 4,09-4,40 (1H), 4,82 (1H, ушир.s), 6,94 (1H, d, $J=8,2$ Гц), 7,08 (1H, t, $J=7,4$ Гц), 7,22-7,51 (7H).

ИК-спектр, ν_{max} (CHCl_3): 1747, 1694 cm^{-1} .

Элементный анализ ($C_{23}H_{27}NO_5 \cdot 0,1H_2O$): рассчитано: С 69,19, Н 6,87, Н 3,51%; обнаружено: С 69,13, Н 6,96, N 3,63%.

(2) 17 → 18

К раствору соединения (17) (6,04 г, 15,20 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляют при охлаждении льдом боргидрид лития (497 мг, 22,82 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют метанол (20 мл), полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, а затем добавляют этилацетат (300 мл). Органический слой промывают водой и солевым раствором и концентрируют в вакууме, получая 6,37 г (>100%) сырого продукта (18).

ИК-спектр: $\nu_{\max}$ ($CHCl_3$): 3361, 1670 cm^{-1} .

(3) 18 → 19

Соединение (19) получают (выход 98%) аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (5) из соединения (4) в примере 1, с использованием сырого продукта (18) в качестве исходного.

ЯМР ($CDCl_3$) δ част./млн: 1,44 (9H, s), 1,95-2,28 (2H), 3,11-4,18 (5H), 4,79 (1H, m), 6,99 (1H, dd, $J=8,2, 1,2$ Гц), 7,07 (1H, td, $J=7,4, 1,2$ Гц), 7,23-7,50 (7H).

ИК-спектр, $\nu_{\max}$ ($CHCl_3$): 2107, 1686 cm^{-1} .

Элементный анализ ($C_{22}H_{26}N_4O_3$): рассчитано: С 66,99, Н 6,64, N 14,20%; обнаружено: С 66,81, Н 6,83, N 14,40%.

(4) 19 → 20

Соединение (20) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (A-1) из соединения (9) в примере 1, с использованием соединения (19) в качестве исходного.

ЯМР ($CDCl_3$) δ част./млн: 2,06 (1H, ddd, $J=14,0, 7,8, 4,8$ Гц), 2,25 (1H, m), 3,33 (1H, dd, $J=12,6, 2,8$ Гц), 3,50 (2H, d, $J=2,8$ Гц), 3,62 (1H, dd, $J=12,6, 5,0$ Гц), 4,28 (1H, m), 4,70 (1H, m), 6,87 (1H, dd, $J=8,2, 0,8$ Гц), 6,99-7,53 (14H), 7,76-7,90 (2H), 7,83 (2H, m).

ИК-спектр, $\nu_{\max}$ ($CHCl_3$): 2106, 1663, 1632, 1598 cm^{-1} .

Элементный анализ ($C_{31}H_{25}N_4FO_3$): рассчитано: С 71,53, Н 4,84, N 10,76, F 3,65%; обнаружено: С 71,47, Н 4,99, N 10,81, F 3,88%.

(5) 20 → 21

Соединение (21) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (8) из соединения (7) в примере 1, с использованием соединения (20) в качестве исходного.

ИК-спектр, $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 1661, 1627, 1599 см⁻¹.

(6) 21 → A-67

Соединение (A-67) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (9) из соединения (8) в примере 1, с использованием соединения (21) в качестве исходного.

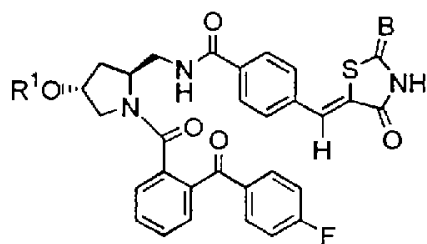
ЯМР (CDCl₃) δ част./млн: 2,01 (1H, m), 2,51 (1H, m), 3,38-3,65 (3H), 3,92 (1H, m), 4,49 (1H, m), 4,74 (1H, ушир.s), 6,86 (1H, d, J=8,1 Гц), 6,95-7,13 (4H), 7,21-7,64 (12H), 7,69-7,92 (2H), 7,81 (1H, s), 7,98 (2H, d, J=8,1 Гц), 8,23 (1H, t, J=5,1 Гц), 8,73 (1H, ушир.s).

ИК-спектр, $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 2106, 1663, 1632, 1598 см⁻¹.

Элементный анализ (C₄₂H₃₂N₃FO₆S•0,3H₂O): рассчитано: С 68,99, Н 4,49, N 5,75, F 2,60, S 4,39%; обнаружено: С 69,02, Н 4,77, N 5,72, F 2,67, S 4,24%.

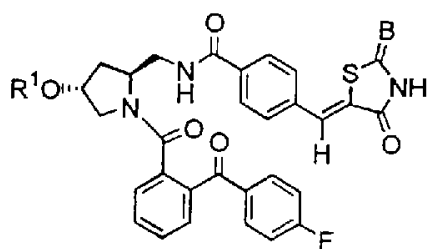
Соединения (A-68)-(A-141) получают аналогично тому, как это описано выше. Результаты приведены в таблицах 8-15.

Таблица 8



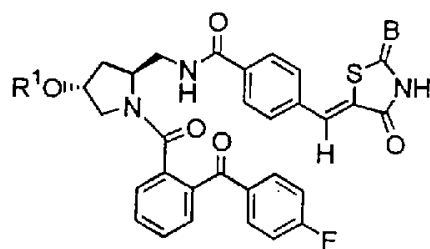
Соед. №	R ¹	B	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-67		O	7,81 (1H, s), 7,98 (2H, d, J=8,1 Гц), 8,73 (1H, s)
A-68		S	7,60 (1H, s), 7,98 (2H, d, J=8,4 Гц), 9,77 (1H, s)
A-69		O	6,89 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,78 (1H, s), 7,98 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-70		O	6,89 (1H, d, J=8,7 Гц), 7,80 (1H, s), 7,99 (2H, d, J=8,7 Гц)
A-71		O	7,78 (1H, s), 8,00 (2H, d, J=8,6 Гц), 9,14 (1H, s)
A-72		S	7,57 (1H, s), 8,00 (2H, d, J=8,2 Гц), 10,17 (1H, s)
A-73		O	6,67 (1H d, J=7,8 Гц), 7,06 (2H, t, J=8,6 Гц), 7,79 (1H, s), 7,99 (2H, d, J=8,2 Гц)
A-74		S	6,67 (1H, d, J=7,4 Гц), 7,06 (2H, t, J=8,6 Гц), 7,59 (1H, s), 8,00 (2H, d, J=8,2 Гц)
A-75		O	1,39 (9H, s), 7,81 (1H, s), 8,01 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-76		O	6,64 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,81 (1H, s), 7,99 (2H d, J=8,4 Гц)

Таблица 9



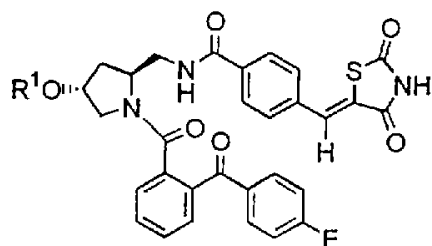
Соед. №	R¹	B	ЯМР (CDCl₃), δ част./млн
A-77		O	6,48 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,79 (1H, s), 7,98 (2H, d, J=8,1 Гц)
A-78		S	6,46 (1H, d, J=8,4 Гц), 6,70 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,56 (1H, s)
A-79		O	7,78 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,00 (2H, d, J=8,2 Гц), 8,30 (1H, t, J=5,1 Гц)
A-80		S	7,56 (1H, s), 7,97 (1H, s), 8,00 (2H, d, J=8,5 Гц), 8,31 (1H, t, J=5,1 Гц)
A-81		O	6,74 (1H, d, J=7,9 Гц), 7,79 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=8,2 Гц), 8,00 (2H, d, J=8,2 Гц)
A-82		O	6,96 (1H, d, J=16,5 Гц), 7,04 (1H, d, J=16,5 Гц), 7,76 (1H, s)
A-83		O	3,96 (2H, s), 7,77 (1H, s)
A-84		O	7,06 (2H, dd, J=8,7, 8,1 Гц), 7,20 (1H, s), 7,74 (1H, s)
A-85		O	7,78 (1H, s), 7,99 (2H, d, J=8,2 Гц), 8,29 (1H, t, J=5,1 Гц)
A-86		O	7,81 (1H, s), 7,96 (2H, d, J=8,5 Гц), 8,23 (1H, t, J=4,8 Гц)

Таблица 10



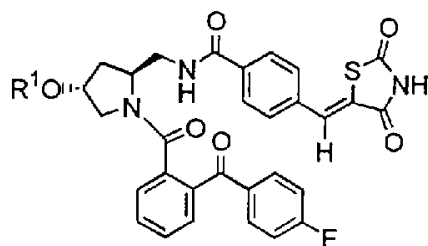
Соед. №	R ¹	B	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-87		O	2,92 (6H, s), 7,78 (1H, s), 7,98 (2H, d, J=8,5 Гц), 8,29 (1H, t, J=5,1 Гц)
A-88		S	2,92 (6H, s), 7,57 (1H, s), 7,99 (2H, d, J=8,2 Гц), 8,29 (1H, t, J=5,0 Гц)
A-89		O	7,78 (1H, s), 7,98 (2H, d, J=8,5 Гц), 8,29 (1H, t, J=5,1 Гц)
A-90		O	5,75 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,5 Гц), 8,27 (1H, t, J=5,0 Гц)
A-91		O	3,28 (3H, s), 7,79 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,5 Гц), 8,27 (1H, t, J=5,1 Гц)
A-92		O	5,93 (1H, d, J=8,2 Гц), 6,65 (1H, d, J=8,2 Гц), 7,80 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,5 Гц), 8,28 (1H, t, J=5,1 Гц)
A-93		O	7,06 (2H, t, J=8,7 Гц), 7,80 (1H, s), 8,00 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-94		O	7,00 (2H, t, J=8,1 Гц), 7,92 (2H, d, J=8,7 Гц)
A-95		O	7,02 (2H, t, J=8,6 Гц), 7,77 (1H, s), 7,95 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-96		O	7,00 (1H, s), 7,77 (1H, s), 7,98 (2H, d, J=8,1 Гц)

Таблица 11



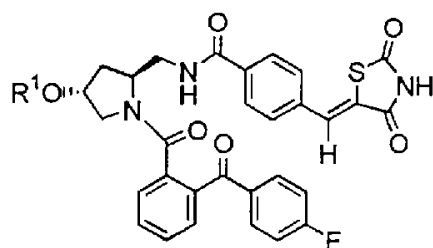
Соед. №	R ¹	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-97		2,13 (3H, s), 7,76 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-98		3,83 (3H, s), 7,78 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,1 Гц)
A-99		3,86 (3H, s), 7,76 (1H, s), 7,98 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-100		1,12 (3H, d, J=6,9 Гц), 1,21 (3H, d, J=6,9 Гц), 7,77 (1H, s)
A-101		5,99 (1H, d, J=1,5 Гц), 6,01 (1H, d, J=0,9 Гц), 7,77 (1H, s)
A-102		5,88 (1H, d, J=1,5 Гц), 6,06 (1H, d, J=1,2 Гц), 7,76 (1H, s)
A-103		7,75 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-104		1,22 (3H, d, J=6,9 Гц), 1,27 (3H, d, J=6,6 Гц), 7,77 (1H, s)
A-105		8,66 (1H, dd, J=5,0, 1,7 Гц), 8,86 (1H, d, J=2,1 Гц)
A-106		6,78 (1H, dd, J=7,8, 3,2 Гц), 7,77 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,1 Гц)

Таблица 12



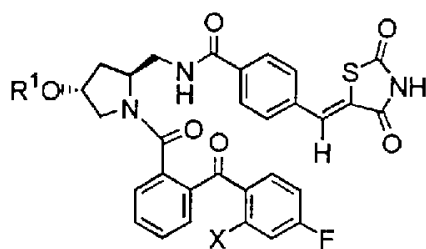
Соед. №	R ^I	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-107		3,76 (3H, s), 6,67 (1H, d, J=6,9 Гц), 6,82 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,76 (1H, s)
A-108		2,41 (3H, s), 6,84 (1H, d, J=7,2 Гц), 7,79 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,1 Гц)
A-109		6,86 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,97 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-110		1,41 (3H, t, J=6,9 Гц), 6,85 (1H, d, J=7,5 Гц), 7,78 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-111		6,89 (1H, d, J=8,4 Гц), 7,97 (2H, d, J=8,4 Гц), 8,36 (1H, t, J=2,0 Гц)
A-112		6,88 (1H, d, J=8,1 Гц), 7,96 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-113		6,88 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,94 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-114		7,76 (1H, s)
A-115		1,05 (3H, d, J=6,9 Гц), 6,84 (1H, t, J=7,7 Гц)
A-116		3,77 (3H, s), 7,79 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,1 Гц)

Таблица 13



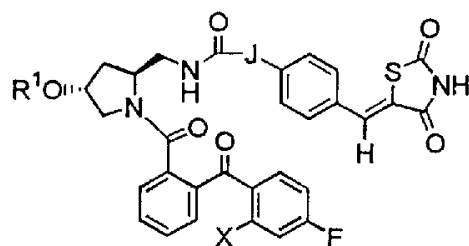
Соед. №	R ¹	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-117		3,83 (3H, s), 7,79 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-118		3,88 (3H, s), 7,77 (1H, s)
A-119		7,79 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,5 Гц)
A-120		0,97 (3H, d, J=6,6 Гц), 1,26 (3H, d, J=6,6 Гц), 3,79 (3H, s), 7,91 (2H, d, J=8,7 Гц)
A-121		1,07 (3H, d, J=6,3 Гц), 1,16 (3H, d, J=6,0 Гц), 7,77 (1H, s), 7,93 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-122		1,17 (3H, d, J=6,0 Гц), 1,22 (3H, d, J=6,0 Гц), 3,81 (3H, s), 7,76 (1H, s), 7,89 (2H, d, J=8,1 Гц)
A-123		0,87 (3H, d, J=6,6 Гц), 0,88 (3H, d, J=6,6 Гц), 7,79 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-124		0,95 (3H, d, J=6,6 Гц), 0,96 (3H, d, J=6,6 Гц), 7,77 (1H, s), 7,91 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-125		1,01 (3H, d, J=6,3 Гц), 7,75 (1H, s)

Таблица 14



Соед. №	R ¹	X	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-126		H	7,77 (1H, s)
A-127		H	1,35 (3H, t, J=6,9 Гц), 3,99 (2H, q, J=6,9 Гц), 7,97 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-128		H	1,38 (3H, t, J=6,9 Гц), 4,05 (2H, q, J=6,9 Гц), 7,77 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-129		H	7,77 (1H, s)
A-130		H	7,76 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,7 Гц)
A-131		F	0,86 (3H, d, J=6,6 Гц), 0,87 (3H, q, J=6,6 Гц), 7,78 (1H, s), 8,03 (2H, d, J=8,7 Гц)
A-132		F	7,93 (2H, d, J=8,1 Гц)
A-133		F	7,78 (1/2x1H, s), 7,79 (1/2x1H, s)
A-134		F	3,76 (3H, s), 7,15 (1H, dd, J=7,8, 1,5 Гц), 7,78 (1H, s), 8,04 (2H, d, J=8,1 Гц)

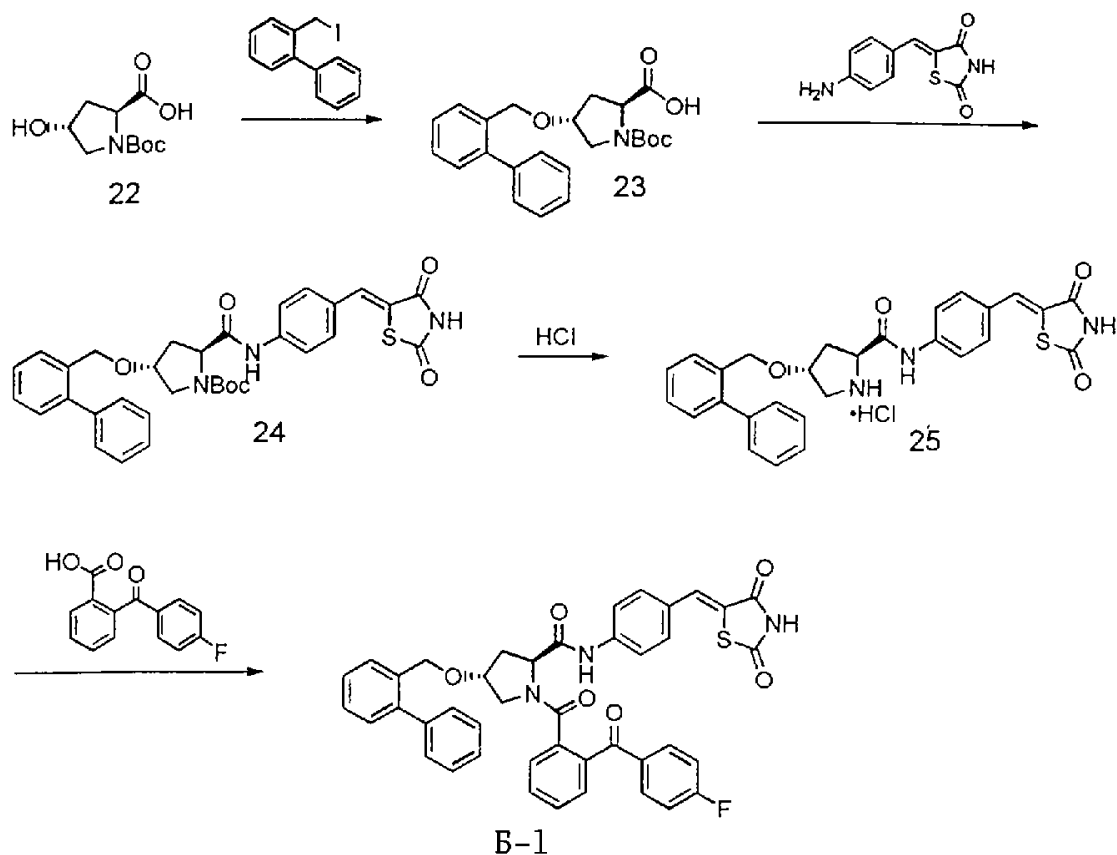
RU 2198174 C2



Соед. №	R ¹	X	J	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
A-135		F	-	3,87 (3H, s), 7,78 (1H, s)
A-136		H	-	2,70 (3H, s), 4,48 (1H, d, J=11,8 Гц), 7,53 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-137		H		6,57 (1H, d, J=15,8 Гц), 7,78 (1H, s)
A-138		H	-	1,26 (3H, d, J=6,3 Гц), 1,28 (3H, d, J=6,3 Гц), 7,80 (1H, s), 7,97 (2H, d, J=8,1 Гц)
A-139		H	-	1,30 (3H, d, J=6,0 Гц), 1,31 (3H, d, J=6,0 Гц), 7,78 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,4 Гц)
A-140		H	-	1,33 (3H, d, J=6,3 Гц), 1,36 (3H, d, J=6,3 Гц), 7,76 (1H, s)
A-141		H	-	7,77 (1H, s), 7,90 (2H, d, J=8,1 Гц)

RU 2198174 C2

Пример 142 (способ Б-1)



(1) 22 → 23

Соединение (23) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (7) в примере 1, с использованием N-БОК-4-гидрокси-L-пролина (22) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,47 (9H, s), 2,02-2,42 (2H), 3,30-3,62 (2H), 4,01 (1H, m), 4,24-4,50 (3H), 7,23-7,55 (9H).

ИК-спектр, ν_{max} (CHCl_3): 1757, 1722, 1696, 1621 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_5$): рассчитано: С 69,50, Н 6,85, N 3,52%; обнаружено: С 69,77, Н 6,71, N 3,72%.

(2) 23 → 24

Соединение (24) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (9) в примере 1, с использованием вышеуказанного соединения (23) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,47 (9H, s), 1,85-2,00 (1H), 2,30-2,60 (1H), 3,40-3,55 (2H), 4,05-4,22 (1H), 4,40 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,44 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 7,20-7,80 (14H), 9,08 (1H, ушир.s), 9,77 (1H, ушир.s).

ИК-спектр, ν_{max} (Nujol): 1741, 1703, 1589 cm^{-1} .

(3) 24 → Б-1

Производное гидрохлорида амина (25) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (10) в примере 1, с использованием соединения (24) в качестве исходного. Соединение (Б-1) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-1) в примере 1, с использованием производного гидрохлорида (25) в качестве исходного продукта.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 2,21-2,40 (1H), 2,43-2,59 (1H), 3,39 (2H, d, $J=3,8$ Гц), 4,00-4,12 (1H), 4,29 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,42 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,93 (1H, dd, $J=5,8, 8,4$ Гц), 7,11 (2H, m), 7,24 (15H, m), 7,76 (1H, s), 7,74-7,87 (4H, m), 8,68 (1H, s), 9,43 (1H, s).

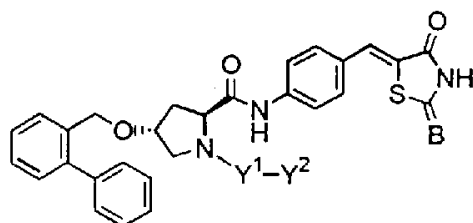
ИК-спектр, ν_{max} (нуйол): 1740, 1704, 1619, 1596 cm^{-1} .

MS (m/z): 726 ($[\text{MH}]^+$)

Элементный анализ ($\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{FSO}_6 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 68,82, Н 4,51, N 5,73, F 2,59, S 4,37%; обнаружено: С 68,86, Н 4,67, N 5,76, F 2,52, S 4,25%.

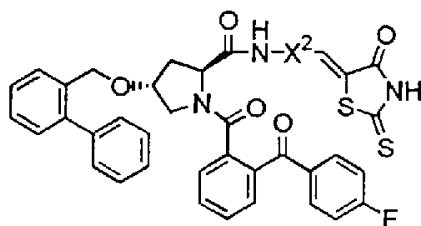
Соединения (Б-2)-(Б-7) получают аналогично тому, как это описано выше. Результаты приведены в таблицах 16 и 17.

Таблица 16



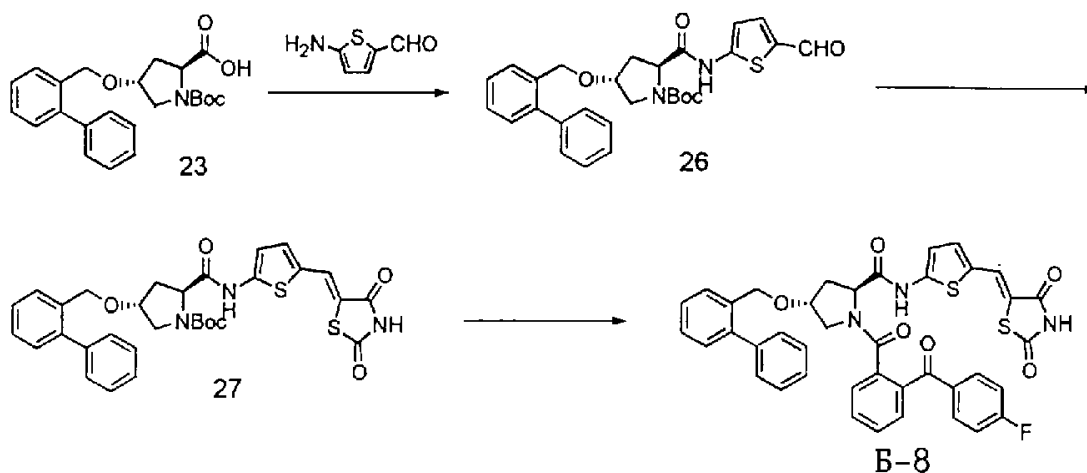
Соед. №	$-Y^1-Y^2$	B	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
Б-1		O	4,29 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,42 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 7,76 (1H, s)
Б-2		S	4,29 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,42 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,58 (1H, s)
Б-3		O	4,29 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,42 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,77 (1H, s)
Б-4		S	4,30 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,42 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 7,56 (1H, s)
Б-5		O	2,40 (3H, s), 4,28 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,41 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 7,78 (1H, s)
Б-6		S	2,41 (3H, s), 4,28 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,41 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 7,58 (1H, s)

Таблица 17



Соед. №	$-X^2-$	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
Б-7		4,31 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,44 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 7,74 (1H, s)

Пример 149 (способ Б-2)



(1) 23 → 26

К раствору вышеупомянутого в примере 149 соединения (23) (826 мг, 2,08 ммоль) и 2-аминотиофен-5-карбальдегида (240 мг, 1,89 ммоль) в хлороформе (50 мл) добавляют при охлаждении льдом и перемешивании триэтиламин (0,82 мл, 5,88 ммоль) и 2-хлор-1,3-диметилимидазолинийхлорид (ДМХ) (479 мг, 2,83 ммоль). Полученную смесь перемешивают еще в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем реакцию смесь промывают 2н. соляной кислотой, водой и соевым раствором. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 1:1), получая 498 мг (52%) соединения (26).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,48 (9H, s), 2,03 (1H, m), 2,59 (1H, m), 3,44 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,40 (1H, d_{AB}, J=11,1 Гц), 4,45 (1H, d_{AB}, J=11,1 Гц), 4,56 (1H, m), 6,61 (1H, m), 7,23-7,53 (11H), 9,76 (1H, s), 10,89 (1H, s).

ИК-спектр, ν_{max} (CHCl_3): 3234, 1695, 1658, 1599 cm^{-1} .

MS(FAB) (m/z): 507 ($[\text{MH}]^+$).

(2) 26 → 27

Соединение (27) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (15) в примере 58, с использованием соединения (26) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,51 (9H, s), 2,21 (2H, m), 3,45 (1H, m), 3,64 (1H, m), 4,20 (1H, m), 4,42 (2H, s), 4,62 (1H, m), 6,48 (1H, d, J=4,4 Гц), 7,09

(1H, d, J=4,0 Гц), 7,25-7,54 (9H), 7,82 (1H, s), 10,18 (1H, ушир.s), 10,97 (1H, s).

ИК-спектр, $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3394, 3220, 1733, 1690, 1665, 1595 см⁻¹.

MS(FAB) (m/z): 605 (M⁺).

(3) 27 → Б-8

Соединение (Б-8) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-1) из соединения (9) в примере 1, с использованием соединения (27) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl₃) δ част./млн: 2,32 (1H, m), 2,50 (1H, m), 3,39 (2H, d, J=3,8 Гц), 4,05 (1H, m), 4,31 (1H, d_{AB}, J=11,1 Гц), 4,42 (1H, d_{AB}, J=11,1 Гц), 4,98 (1H, dd, J=5,8; 8,6 Гц), 6,90 (1H, d, J=4,0 Гц), 7,08-7,70 (16H), 7,85 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,52 (1H, s), 10,46 (1H, s).

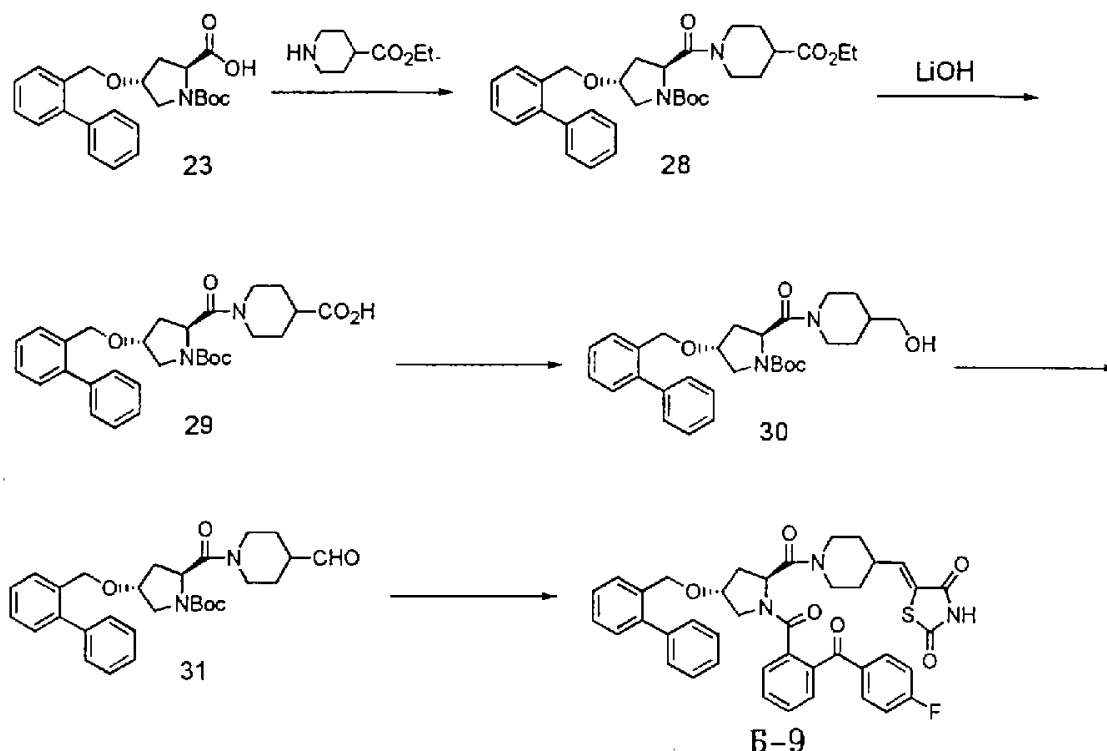
ИК-спектр, $\nu_{\max}$ (CHCl₃): 3308, 1737, 1697, 1651, 1597 см⁻¹.

Элементный анализ (C₄₀H₃₀N₃FS₂O₆•0,6H₂O): рассчитано: С 64,69, Н 4,23, N 5,66, F 2,56, S 8,64%; обнаружено: С 64,77, Н 4,38, N 5,69, F 2,52, S 8,63%.

RU 2198174 C2

RU 2198174 C2

Пример 150 (способ Б-2)



(1) 23 → 28

Соединение (28) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (9) в примере 1, с использованием в качестве исходных соединения (23), описанного в примере 142, и этилового эфира пиперидин-4-карбоновой кислоты.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,26 (3H, t, $J=7,2$ Гц), 1,38-1,45 (9H), 1,53-1,79 (2H), 1,84-2,02 (3H), 2,03-2,25 (1H), 2,46-2,60 (1H), 2,75-2,91 (1H), 2,99-3,27 (1H), 3,43-3,95 (3H), 4,00-4,15 (1H), 4,15 (2H, q, $J=7,2$ Гц), 4,26-4,46 (3H), 4,60-4,79 (1H), 7,24-7,52 (9H).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1730, 1698, 1655 cm^{-1} .

(2) 28 → 30

К раствору соединения (28) (4,20 г, 7,83 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляют моногидрат гидроксида лития (1,20 г, 28,6 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 30 ч при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют 2н. водный раствор соляной кислоты (15 мл) и метанол удаляют концентрированием в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате, органический слой промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом

натрия и концентрируют в вакууме, получая сырой продукт (29). Соединение (30) получают обработкой соединения (29) аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (13) в примере 58.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,00-1,29 (2H), 1,37-1,45 (9H), 1,68-1,99 (4H), 2,04-2,26 (1H), 2,50-2,67 (1H), 2,89-3,19 (1H), 3,43-3,69 (4H), 3,79-4,17 (2H), 4,30-4,47 (2H), 4,51-4,79 (2H), 7,26-7,52 (9H).

ИК-спектр, ν_{max} (KBr): 3437, 1698, 1645 cm^{-1} .

(3) 30 $\rightarrow$ 31

Соединение (31) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (14) в примере 58, с использованием соединения (30) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,40 (1/2x9H, s), 1,44 (1/2x9H, s), 1,49-1,71 (2H), 1,83-2,26 (4H), 2,43-2,59 (1H), 2,83-3,35 (2H), 3,44-4,17 (4H), 4,18-4,35 (1H), 4,34 (1/2x1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,38 (1/2x2H, s), 4,44 (1/2x1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,60-4,79 (1H), 7,26-7,52 (9H), 9,63-9,71 (1H).

ИК-спектр, ν_{max} (KBr): 3432, 1725, 1698, 1655 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 69,44, Н 7,43, N 5,58%; обнаружено: С 69,50, Н 7,30, N 5,66%.

(3) 31 $\rightarrow$ Б-9

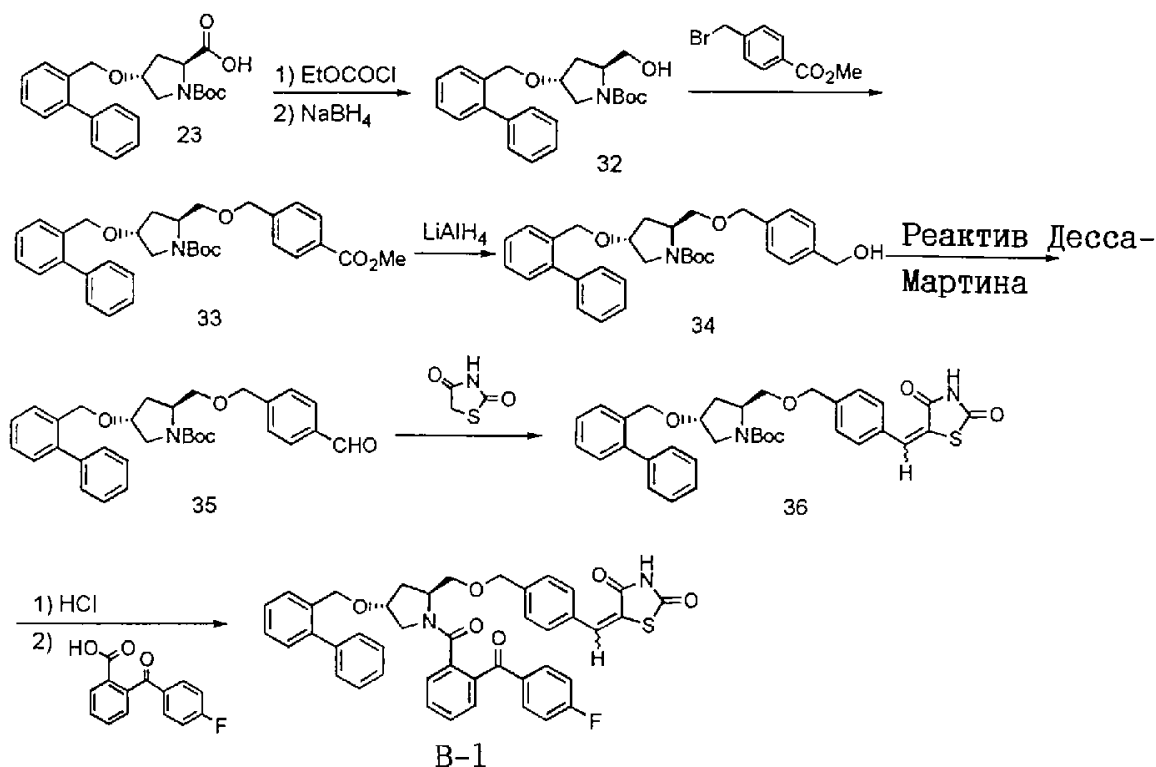
Соединение (Б-9) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-58) в примере 58, с использованием соединения (31) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,23-1,73 (3H), 1,73-2,50 (4H), 2,58-2,90 (1H), 3,01-3,28 (1H), 3,39-3,69 (2H), 3,90-4,17 (2H), 4,28-4,59 (3H), 4,70-4,77 (1/5x1H), 4,95-5,08 (4/5x1H), 6,57 (1/5x1H, d, $J=9,7$ Гц), 6,75-6,90 (4/5x1H), 6,94 (1/5x2H, t, $J=8,6$ Гц), 7,02-7,12 (4/5x2H), 7,23-7,65 (13H), 7,68-7,75 (1/5x2H), 7,79-7,88 (4/5x2H), 8,50-8,62 (1/2x1H), 9,18 (1/2x1H, ушир.s).

ИК-спектр, ν_{max} (KBr): 3438, 3118, 1748, 1708, 1635, 1597 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{SFO}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 67,92, Н 5,12, N 5,80, S 4,42, F 2,62%; обнаружено: С 67,86, Н 5,01, N 5,73, S 4,44, F 2,56%.

Пример 151 (способ В)



(1) 23 → 32

К раствору соединения (23) (2 г, 5,03 ммоль) и триэтиламина (0,7 мл, 5,02 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляют при охлаждении льдом и перемешивании этилхлоркарбонат (0,75 мл, 7,88 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 5 ч, поддерживая ту же температуру. Осадок отфильтровывают и фильтрат по каплям добавляют к суспензии боргидрида натрия (0,57 г, 5,1 ммоль) в воде (10 мл) при охлаждении льдом и перемешивании. Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Смесь распределяют между этилацетатом и 2н. водным раствором соляной кислоты. Органический слой промывают 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 1,93 г (100%) сырого продукта (32).

(2) 32 → 33

К раствору соединения (32) (1,33 г, 3,47 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляют при охлаждении льдом и перемешивании 60%-ный раствор гидрида натрия (140 мг, 3,5 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин. К реакционной смеси добавляют метиловый эфир 4-бромметилбензойной кислоты (790 мг, 3,54 ммоль) при той же температуре и перемешивании, полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 24 ч. Смесь распределяют между этилацетатом и 2н. водным раствором соляной кислоты. Органический слой промывают 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 5:1), получая 480 мг (26%) целевого соединения.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,43 (9H, s), 1,90-2,15 (2H), 3,25-3,75 (4H), 3,91 (3H, s), 3,95-4,20 (2H), 4,38 (2H, s), 4,55 (2H, s), 7,20-7,55 (11H), 8,00 (2H, d, $J=8,2$ Гц).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1721, 1694, 1613, 1395, 1279, 1108, 755 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_6 \cdot 0,3\text{C}_6\text{H}_6$): рассчитано: C 73,14, H 7,05, N 2,52%; обнаружено: C 73,01, H 7,10, N 2,61%.

(3) 33 → 34

Раствор соединения (33) (480 мг, 0,90 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) по каплям добавляют с перемешиванием при комнатной температуре к суспензии алюмогидрида лития (34 мг, 0,9 ммоль) в эфире (5 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч. Смесь распределяют между этилацетатом и 2н. водным раствором соляной кислоты. Органический слой промывают 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 410 мг (91,1%) соединения (34) в виде масла.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,43 (9H, s), 1,65-1,80 (2H), 1,90-2,15 (1H), 3,30-3,80 (4H), 3,80-4,20 (2H), 4,36 (2H, m), 4,49 (2H, s), 4,68 (2H, s), 7,20-7,60 (13H).

(4) 34 → 35

Раствор соединения (34) (410 мг, 0,81 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) по каплям добавляют при комнатной температуре к раствору реагента Десса-Мартина (510 мг, 1,20 ммоль) в диметилсульфоксиде (4 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (30 мл), промывают водой и солевым раствором. Органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 390 мг (95,1%) соединения (35).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,43 (9H, s), 1,50-1,65 (1H), 1,95-2,15 (1H), 3,30-3,80 (4H), 3,80-4,20 (2H), 4,38 (2H, m), 4,54 (2H, s), 7,20-7,55 (11H), 7,84 (2H, d, $J=8,0$ Гц), 10,00 (1H, s).

(5) 35 → 36

К раствору соединения (35) (390 мг, 0,78 ммоль) в толуоле (12 мл) добавляют 2,4-тиазолидиндион (100 мг, 0,85 ммоль), 1М раствор пиперидина в толуоле (78 мкл, 0,078 ммоль) и 1М раствор уксусной кислоты в толуоле (78 мкл, 0,078 ммоль) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 ч. Растворитель удаляют концентрированием в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол, 50:1), получая 267 мг (57,2%) целевого соединения (36).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,44 (9H, s), 1,50-1,70 (1H), 1,95-2,20 (1H), 3,10-3,75 (4H), 3,90-4,20 (2H), 4,38 (2H, m), 4,54 (2H, s), 7,20-7,55 (13H), 7,83 (1H, s), 8,73 (1H, ушир.s).

(6) 36 → B-1

Соединение (B-1) синтезируют аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (A-1) из соединения (9) в примере 1, с использованием соединения (36) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 2,05-2,25 (2H), 3,20-3,60 (4H), 3,95-4,10 (1H), 4,27 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,33 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,34-4,58 (3H), 7,03 (2H, m), 7,81 (1H, s), 8,81 (1H, ушир.s).

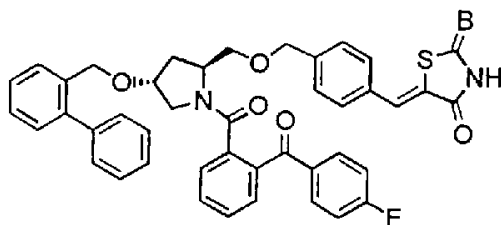
ИК-спектр, ν_{max} (Nujol): 1744, 1706, 1662, 1598 cm^{-1} .

MS (m/z): 727 ($[\text{MH}]^+$).

Элементный анализ ($C_{43}H_{35}N_2FSO_6 \cdot 0,3C_6H_{14} \cdot 0,3H_2O$): рассчитано: С 70,98, Н 5,29, N 3,70, F 2,51, S 4,23%; обнаружено: С 70,94, Н 5,35, N 3,79, F 2,63, S 4,21%.

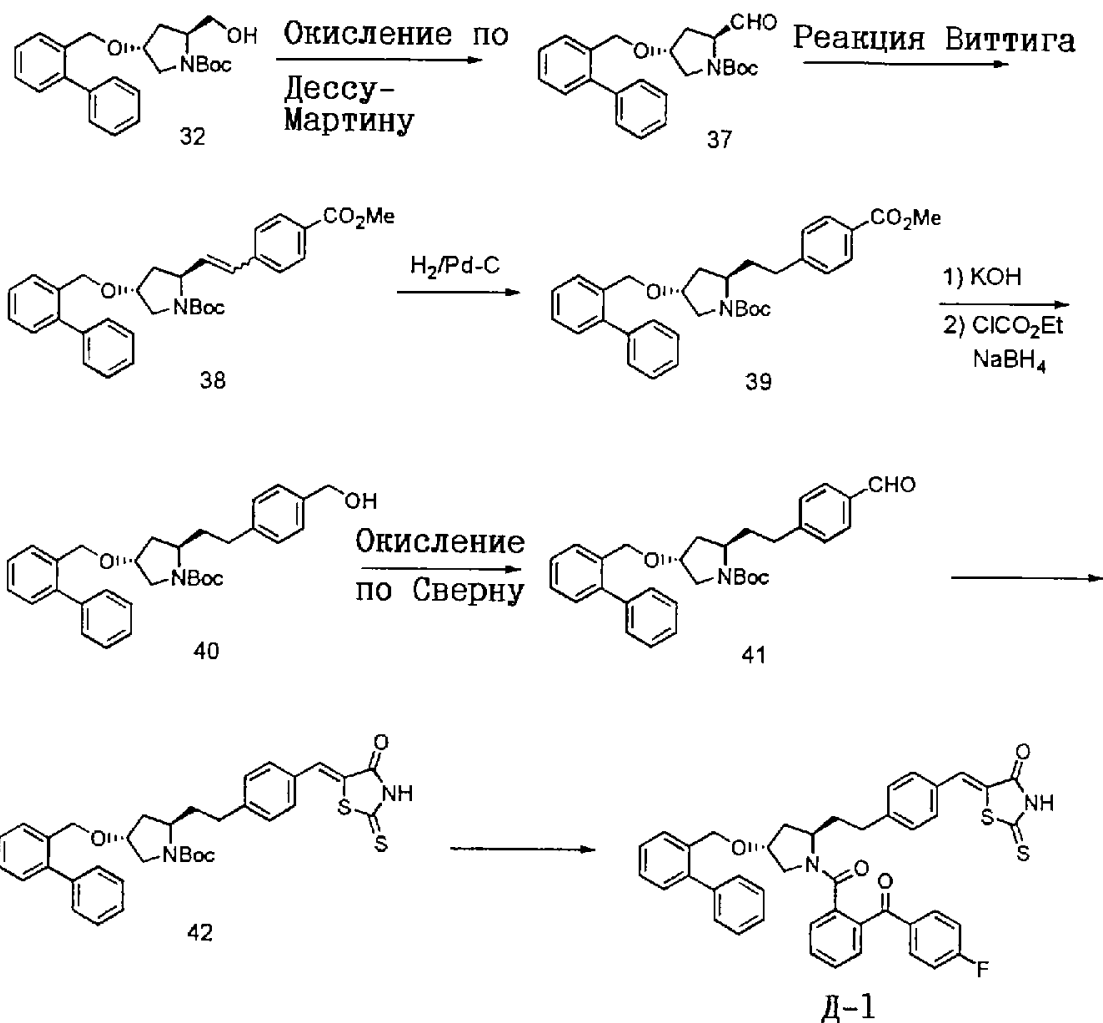
Соединение (В-2) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Результаты приведены в таблице 18.

Таблица 18



Соед. №	В	ЯМР ($CDCl_3$), δ част./млн
В-1	О	4,27 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,33 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 7,81 (1H, s)
В-2	С	4,27 (1H, d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 4,34 (1H, d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 7,61 (1H, s)

Пример 153 (способ Д-1)



(1) 32 → 37

Соединение (37) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (35) в примере 151, с использованием соединения (32) из примера 151 в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,43 и 1,46 (9H, каждый s), 1,70-1,95 (1H), 1,95-2,20 (1H), 3,40-3,75 (2H), 3,90-4,30 (2H), 4,40 (2H, s), 7,20-7,40 (9H), 9,39 и 9,50 (1H, каждый d, $J=3,8$ и $3,6$ Гц).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1737, 1697, 1395 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{NO}_4 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 71,74, Н 7,17, N 3,64%; обнаружено: С 71,83, Н 7,24, N 3,53%.

(2) 37 → 38

К раствору соединения (37) (3,00 г, 7,9 ммоль) в этаноле (60 мл) добавляют 4-метоксикарбонилбензилтрифенилфосфонийбромид (7,70 г, 15,7 ммоль) и триэтиламин (3,3 мл, 23,7 ммоль) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6,5 ч. Этанол удаляют концентрированием в вакууме. Смесь распределяют между этилацетатом и 2н. водным раствором соляной кислоты. Органический слой промывают 5%-ным водным раствором гидрокарбоната натрия, водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Полученный в виде масла остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 5:1), получая 3,0 г (74%) целевого соединения (38).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,34 и 1,40 (9H, каждый s), 1,70-1,95 (1H), 2,10-2,35 (1H), 3,30-3,75 (2H), 3,90-4,10 (1H), 3,91 и 3,92 (3H, каждый s), 4,10-4,95 (3H), 5,50-6,50 (2H), 7,20-7,40 (11H), 7,97 и 7,99 (2H, каждый d, $J=8,2$ Гц).

Элементный анализ ($\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_5 \cdot 0,2\text{C}_6\text{H}_6$): рассчитано: С 75,34, Н 6,89, N 2,65%; обнаружено: С 75,31, Н 7,10, N 2,74%.

(3) 38 → 39

К раствору соединения (38) (2,98 г, 5,80 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляют 5%-ный палладий на угле (0,3 г) и полученную смесь гидрируют при давлении 1 атм. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Полученный в виде масла остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 5:1), получая 2,35 г (86%) целевого соединения (39).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,44 (9H, s), 1,60-1,80 (2H), 1,95-2,30 (2H), 2,50-2,70 (2H), 3,20-3,80 (3H), 3,90 (3H, s), 3,90-4,05 (1H), 4,37 (2H, ушир.s), 7,15-7,55 (11H), 7,94 (2H, d, $J=8,2$ Гц).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1720, 1692, 1395, 1280 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_5$): рассчитано: С 74,53, Н 7,23, N 2,72%; обнаружено: С 74,80, Н 7,29, N 2,63%.

(4) 39 → 40

Соединение (40) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (13) из соединения (11) в примере 58, с использованием соединения (39) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,45 (9H, s), 1,60-1,90 (2H), 1,95-2,35 (2H), 2,54 (2H, m), 3,30 (1H, m), 3,35-4,05 (3H), 4,37 (2H, s), 4,65 (2H, s), 7,05-7,55 (13H).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 3431, 1691, 1402 cm^{-1} .

(5) 40 → 41

Соединение (41) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (14) в примере 58, с использованием соединения (40) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,44 (9H, s), 1,60-1,85 (2H), 1,95-2,30 (2H), 2,64 (2H, m), 3,29 (1H, m), 3,35-4,05 (3H), 4,38 (2H, m), 7,25-7,55 (11H), 7,79 (2H, d, $J=8,0$ Гц), 9,97 (1H, s).

(6) 41 → 42

Соединение (42) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (15) в примере 58, с использованием соединения (41) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,45 (9H, s), 1,67-1,81 (2H), 2,00-2,13 (2H), 2,53-2,67 (2H), 3,23-3,55 (2H), 3,96 (2H, m), 4,38 (2H, ушир.s), 7,30-7,61 (14H).

ИК-спектр, ν_{max} (нуйол): 1717, 1692 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 66,38, Н 6,16, N 4,55, S 10,42%; обнаружено: С 66,15, Н 6,15, N 4,88, S 10,31%.

(7) 42 → Д-1

Соединение (Д-1) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-1) из соединения (9) в примере 1, с использованием соединения (42) в качестве исходного.

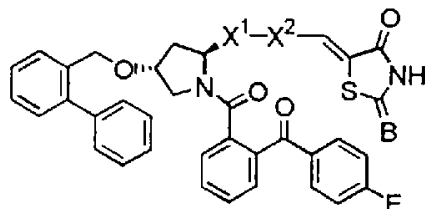
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,88-2,00 (1H), 2,11-2,21 (1H), 3,27 (2H, d, $J=3,3$ Гц), 3,76 (1H, t, $J=6,6$ Гц), 3,93 (1H, s), 4,23-4,29 (3H), 7,02 (3H, t, $J=8,3$ Гц), 7,21-7,60 (20H), 7,78-7,83 (2H).

ИК-спектр, $\nu_{\max}$ (KBr): 1717, 1661, 1630 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{F} \cdot 0,6\text{C}_6\text{H}_{14} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 70,72, Н 5,83, N 3,49, S 8,00, F 2,37%; обнаружено: С 70,62, Н 5,91, N 3,61, S 7,99, F 2,30%.

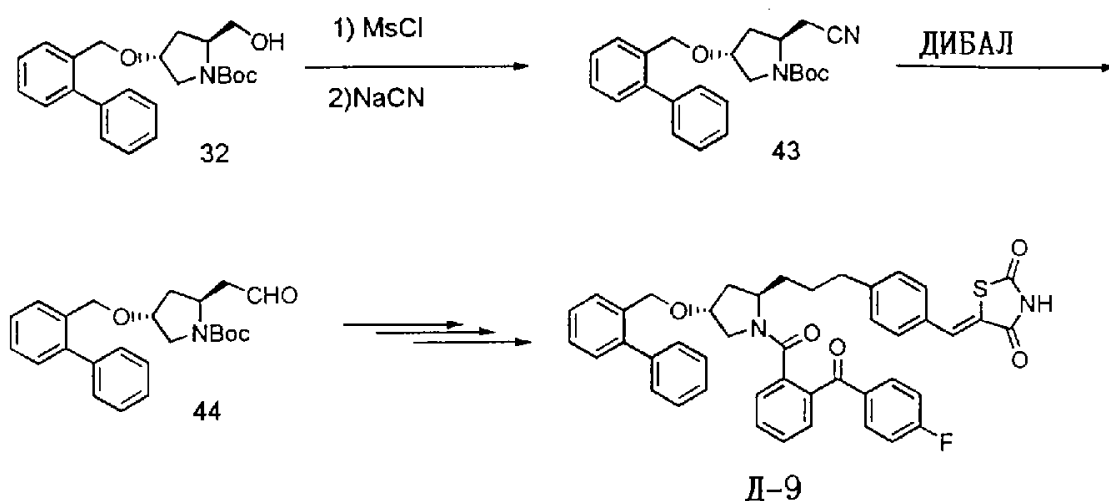
Соединения (Д-2)–(Д-8) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Результаты приведены в таблице 19.

Таблица 19



Соед. №	$-\text{X}^1-\text{X}^2-$	В	ЯМР (CDCl_3), δ част./млн
Д-1		S	3,27 (2H, d, $J=3,3$ Гц), 3,76 (1H, t, $J=6,6$ Гц)
Д-2		O	4,27 (2H, m), 7,80 (1H, s)
Д-3		S	1,80-1,93 (1H, m), 7,73-7,88 (2H, m)
Д-4		O	4,28-4,54 (2H, m), 7,50-7,63 (2H, m)
Д-5		S	4,41 (1H, d_{AB} , $J=15,3$ Гц), 4,48 (1H, d_{AB} , $J=16,2$ Гц)
Д-6		O	4,33-4,52 (2H, m), 7,76-7,78 (7H, m)
Д-7		S	4,36 (1H, s), 4,44 (1H, s), 7,76-7,88 (1H, m)
Д-8		O	1,81-1,92 (1H, m), 4,33-4,43 (2H, m), 7,74-7,86 (2H, m)

Пример 161 (способ Д-2)



К раствору соединения (32) (17,5 г), описанного в примере 151, в дихлорметане (120 мл) добавляют при охлаждении льдом триэтиламин (9,54 мл) и метансульфонилхлорид (4,24 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин. Затем реакционную смесь выливают в смесь вода-этилацетат. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в N,N-диметилформамиде (100 мл), к раствору добавляют при комнатной температуре цианид натрия (3,35 г) и полученную смесь перемешивают в течение 6 ч при 70°С. Реакционную смесь охлаждают и выливают в смесь вода-этилацетат. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом. Объединенный органический слой промывают 1н. водным раствором соляной кислоты, насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 16,2 г (90%) целевого соединения (43).

ЯМР (CDCl₃) δ част./млн: 1,45 (9H, s), 1,80-2,36 (2H), 2,55-3,20 (2H), 3,28-3,85 (2H), 3,93-4,12 (2H), 4,36 (1H, d_{AB}, J=11,3 Гц), 4,41 (1H, d_{AB}, J=11,3 Гц), 7,23-7,53 (9H).

ИК-спектр, ν_{max} (CHCl₃): 2246, 1684 см⁻¹.

MS(FAB) (m/z): 415 ($[M+Na]^+$).

(2) 43 → 44

К раствору соединения (43) в толуоле (150 мл) добавляют при -78°C 1,0М раствор диизобутилалюмогидрида (ДИБАЛ) в толуоле (61,9 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 2 ч. К этой смеси добавляют 1,0М раствор диизобутилалюмогидрида в толуоле (12,4 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляют 25%-ный водный раствор гидроксида натрия (24,3 мл) и полученную смесь нагревают до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, фильтруют и органический слой отделяют. Органический слой промывают соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате (300 мл) и к раствору добавляют силикагель (32,4 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч, фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 8,72 г (53%) соединения (44).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,44 (9H, s), 1,57-1,78 (1H), 2,11-2,35 (1H), 2,52 (1H, ddd, $J=1,8, 7,4, 16,7$ Гц), 2,76-3,03 (1H), 3,22-3,78 (2H), 3,87-4,00 (1H), 4,35 (1H, d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 4,40 (1H, d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 7,23-7,53 (9H), 9,74 (1H, t, $J=1,8$ Гц).

ИК-спектр, $\nu_{\max}$ (CHCl_3): 1720, 1682 cm^{-1} .

МС-ВР(FAB) (m/z): $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ $[M+H]^+$: рассчитано: 396,2175; обнаружено: 396,2186.

(3) 44 → Д-9

Соединение (Д-9) синтезируют аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (Д-1) из соединения (37) в примере 153, с использованием соединения (44) в качестве исходного.

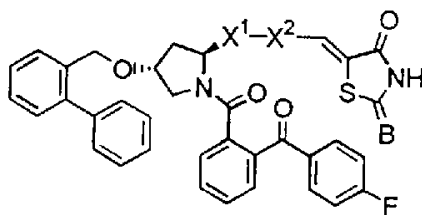
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 0,92-2,18 (6H), 2,57 (2H, t, $J=7,7$ Гц), 3,17-3,82 (2H), 3,82-3,94 (1H), 4,10-4,39 (1H), 4,23 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,27 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,00-7,57 (19H), 7,80 (1H, s), 7,82 (2H, dd, $J=5,3, 8,9$ Гц).

ИК-спектр, $\nu_{\max}$ (KBr): 1742, 1706, 1662 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{44}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_5\text{SF}$): рассчитано: С 72,91, Н 5,14, N 3,86, S 4,42, F 2,62%; обнаружено: С 72,71, Н 5,35, N 3,77, S 4,29, F 2,53%.

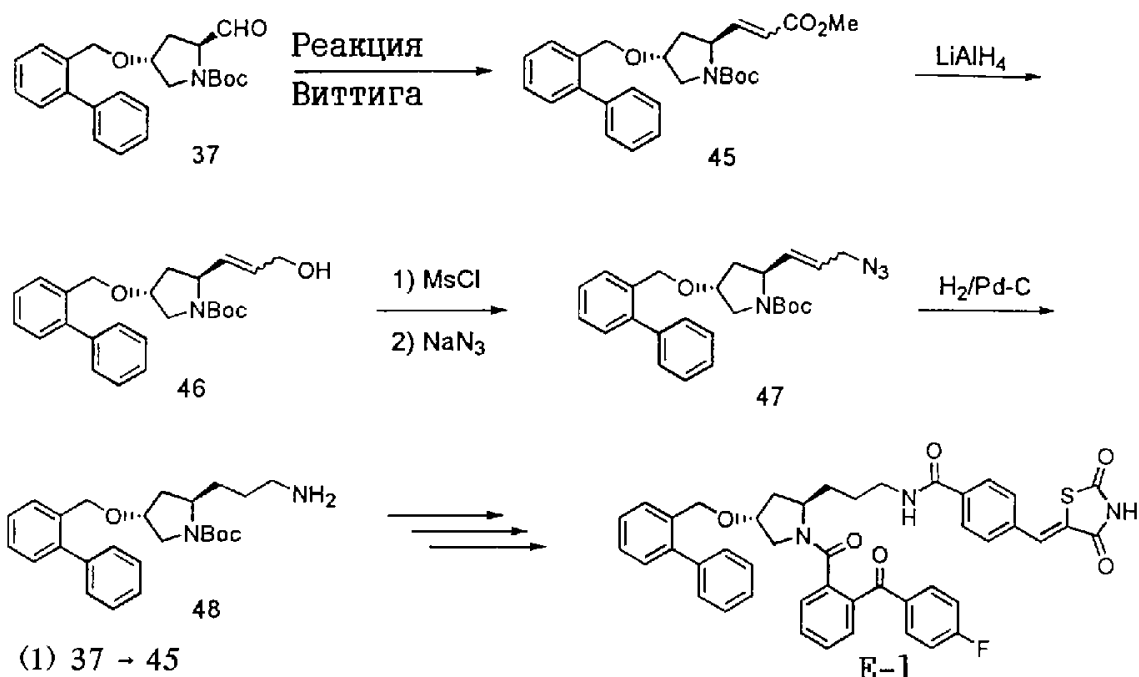
Соединения (Д-10)-(Д-14) получают аналогично тому, как это описано выше. Полученные результаты приведены в таблице 20.

Таблица 20



Соед. №	$-X^1-X^2-$	B	ЯМР ($CDCl_3$), δ част./млн
Д-9		O	4,23 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,27 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,80 (1H, s)
Д-10		S	4,23 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,27 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,63 (1H, s)
Д-11		S	4,23 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,28 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 5,60 (1H, dt, $J=11,9$, 7,4 Гц), 6,46 (1H, d, $J=11,9$ Гц), 7,63 (1H, s)
Д-12		O	4,23 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,28 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 5,58 (1H, dt, $J=11,7$, 7,4 Гц), 6,46 (1H, d, $J=11,7$ Гц)
Д-13		S	4,27 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,31 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 6,26 (1H, dt, $J=15,9$, 6,9 Гц), 6,38 (1H, d, $J=15,9$ Гц), 7,57 (1H, s)
Д-14		O	4,26 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,31 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 6,24 (1H, dt, $J=15,9$, 6,9 Гц), 6,38 (1H, d, $J=15,9$ Гц), 7,77 (1H, s)

Пример 167 (способ E-1)



(1) 37 → 45

К раствору трифенилфосфонийметоксикарбонилметиленбромида (6,363 г, 15,32 ммоль) в безводном этаноле (40 мл) добавляют триэтиламин (4,27 мл, 30,64 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин при охлаждении льдом. К полученной смеси добавляют раствор соединения (37) (3,043 г, 7,66 ммоль), описанного в примере 153, в безводном этаноле (10 мл) и полученную смесь перемешивают, поддерживая ту же температуру, в течение 15 мин, после чего дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой промывают водой, солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 7:1), получая 2,73 г (79%) соединения (45).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,41 (9H, s), 1,76 (1H, ddd, $J=4,9, 7,3, 12,5$ Гц), 2,04-2,22 (1H), 3,38 (1H, dd, $J=4,9, 11,6$ Гц), 3,60-3,76 (1H), 3,73 (3H, s), 3,90-4,00 (1H), 4,33-4,43 (3H), 5,83 (1H, d, $J=16,1$ Гц), 6,72-6,84 (1H), 7,27-7,50 (11H).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1723, 1697, 1598 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_5 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 69,37, Н 7,25, N 3,11%; обнаружено: С 69,42, Н 6,96, N 3,26%.

(2) 45 – 46

К раствору соединения (45) (2,654 г, 5,881 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляют алюмогидрид лития (446,4 мг, 11,76 ммоль) и полученную смесь перемешивают при охлаждении льдом в течение 40 мин. К этой смеси добавляют воду (30 мл) и 2н. водный раствор соляной кислоты (6 мл) и полученную смесь перемешивают, поддерживая ту же температуру, в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают водой и соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 4:1), получая 169 мг соединения (46).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,42 (9H, s), 1,66 (1H, ddd, $J=5,0, 6, 13,2$ Гц), 2,07-2,17 (1H), 3,36 (1H, dd, $J=4,8, 11,9$ Гц), 3,42-4,03 (4H), 4,35-4,48 (1H), 4,37 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,40 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,72-4,85 (1H), 5,22-5,32 (1H), 5,73-5,87 (1H), 7,26-7,53 (11H).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1682, 1599 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 71,87, Н 7,89, N 3,49%; обнаружено: С 72,02, Н 7,65, N 3,51%.

(3) 46 – 47

Соединение (47) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (5) в примере 1, с использованием соединения (46) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,43 (9H, s), 1,63-1,73 (1H), 2,09-2,20 (1H), 3,35 (1H, dd, $J=4,3, 12,2$ Гц), 3,41-4,07 (4H), 4,39 (2H, s), 4,48-4,65 (1H), 5,45-5,60 (2H), 7,26-7,55 (9H).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1694, 1599 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 68,82, Н 6,98, N 12,84%; обнаружено: С 69,05, Н 7,04, N 12,52%.

(4) 47 – 48

К раствору соединения (47) (99,8 мг, 0,223 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляют 10% -ный палладий на угле (10 мг) и полученную смесь гидрируют. Катализатор отфильтровывают и растворитель удаляют концентрированием в вакууме, получая сырой продукт (48).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,33-1,57 (2H), 1,44 (9H, s), 1,63-2,14 (3H), 2,69-3,05 (5H), 3,05-4,00 (4H), 4,36 (2H, s), 7,25-7,51 (9H).

(5) 48 → E-1

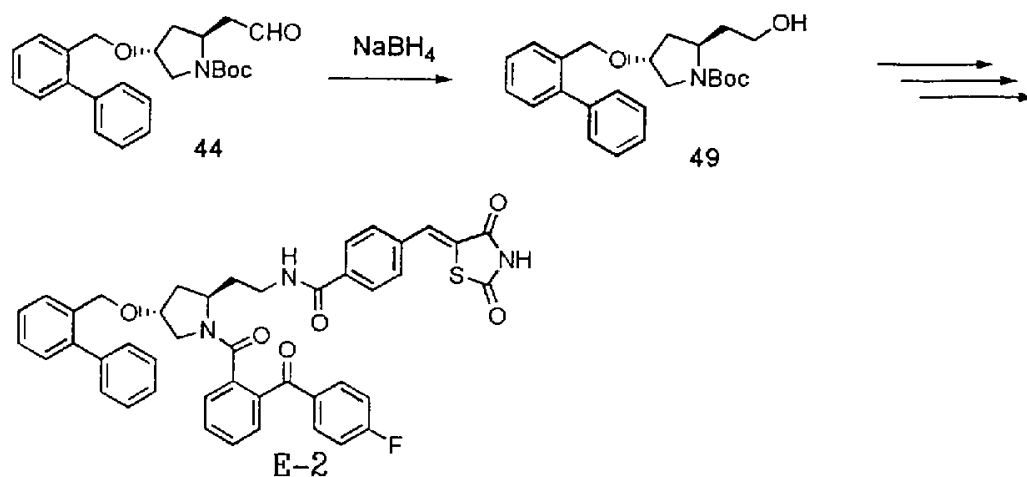
Соединение (E-1) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (A-1) из соединения (8) в примере 1, с использованием соединения (48) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,33-1,85 (5H), 2,10-2,22 (1H), 3,32 (2H, d, $J=3,5$ Гц), 3,35-3,63 (2H), 3,93-4,01 (1H), 4,27-4,39 (1H), 4,28 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,34 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,02 (2H, t, $J=8,5$ Гц), 7,24-7,62 (16H), 7,62 (1H, s), 7,75-7,83 (2H), 7,86 (2H, d, $J=8,5$ Гц), 9,92 (1H, s).

ИК-спектр, ν_{max} : 3422, 1748, 1707, 1659, 1617, 1598 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{45}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6\text{SF} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: C 69,09, H 5,10, N 5,37, S 4,10, F 2,43%; обнаружено: C 69,04, H 5,10, N 3,36, S 4,22, F 2,61%.

Пример 168 (способ E-2)



(1) 44 → 49

К раствору соединения (44) (1,539 г, 3,892 ммоль), описанного в примере 161, в тетрагидрофуране (10 мл) добавляют при охлаждении льдом боргидрид натрия (299,4 мг, 7,783 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 45 мин, поддерживая ту же температуру. Реакцию прекращают добавлением разбавленной соляной кислоты. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток

хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 3:1), получая 1,134 г (73,3%) соединения (49).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,45 (9H, s), 1,61-1,72 (1H), 1,75 (1H, ddd, $J=4,0, 5,7, 12,8$ Гц), 2,01-2,12 (1H), 3,31 (1H, dd, $J=5,9, 11,7$ Гц), 3,43-3,53 (1H), 3,53-3,60 (1H), 3,98-4,08 (1H), 4,11-4,23 (1H), 4,36 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,38 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,26-7,51 (9H).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1691, 1673, 1599 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{NO}_4 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 70,29, Н 7,96, N 3,42%; обнаружено: С 70,41, Н 7,69, N 3,48%.

(2) 49 → E-2

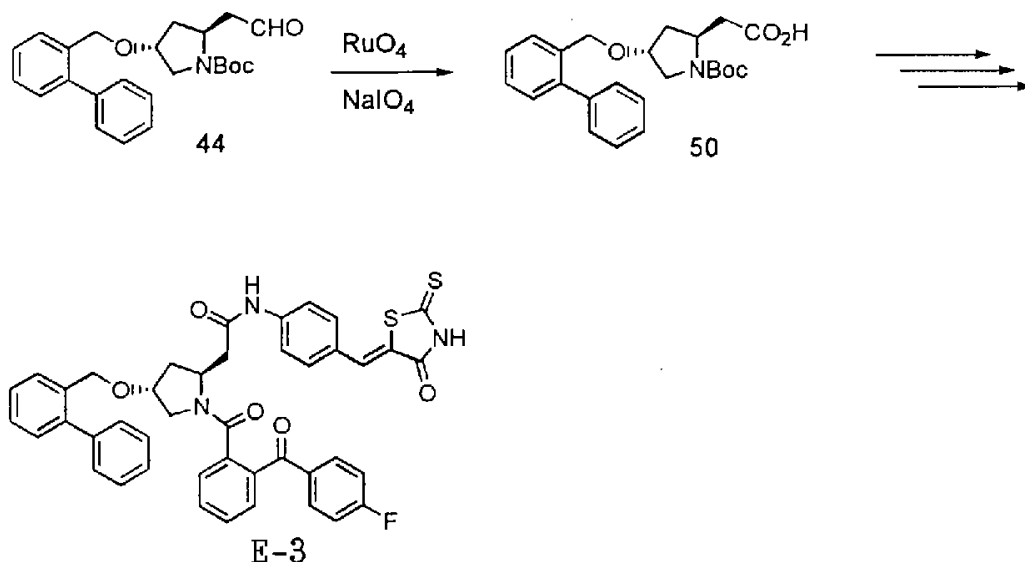
Соединение (E-2) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (A-67) из соединения (18) в примере 67, с использованием соединения (49) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,51-1,64 (1H), 1,67-1,85 (2H), 2,17 (1H, ddd, $J=4,5, 8,4, 13,1$ Гц), 2,80-2,93 (1H), 3,26-3,38 (2H), 3,69-3,83 (1H), 3,94-4,03 (1H), 4,25 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,32 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,38-4,51 (1H), 7,12 (2H, t, $J=8,5$ Гц), 7,23-7,61 (15H), 7,74 (1H, s), 7,80-7,88 (1H), 7,92 (2H, d, $J=8,5$ Гц), 8,02-8,09 (1H), 9,06 (1H, s).

ИК-спектр, ν_{max} (KBr): 3421, 1748, 1707, 1658, 1618, 1597 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6\text{SF} \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 69,61, Н 4,86, N 5,53, S 4,22, F 2,50%; обнаружено: С 69,61, Н 4,94, N 5,53, S 4,36, F 2,50%.

Пример 169 (способ E-3)



(1) 44 → 50

К раствору соединения (44) (3,0 г), описанного в примере 161, в смеси четыреххлористого углерода (30 мл) с ацетоном (7,5 мл) и водой (42 мл) добавляют при охлаждении льдом периодат натрия (6,49 г) и диоксид рутения (20 мг) и полученную смесь перемешивают в течение 4 ч. К реакционной смеси добавляют 2-пропанол (7,5 мл) и полученную смесь фильтруют через целит. Фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток разбавляют этилацетатом. Органический слой сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 2,06 г (66%) соединения (50).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,45 (9H, s), 1,70–2,31 (2H), 2,42 (1H, dd, $J=8,3, 15,8$ Гц), 2,78–3,08 (1H), 3,20–4,00 (3H), 4,10–4,44 (3H), 7,23–7,57 (9H).

ИК-спектр, ν_{max} (CHCl_3): 1710, 1685 cm^{-1} .

MS(FAB) (m/z): 412 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

(2) 50 → E-3

Соединение (E-3) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (Б-1) из соединения (23) в примере 142, с использованием соединения (50) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 2,08-2,35 (2H), 2,51-2,80 (2H), 3,27-3,44 (2H), 3,91-4,66 (2H), 4,29 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,36 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,09 (2H, t, $J=8,7$ Гц), 7,14-8,00 (19H), 9,44 (1H, s), 10,00 (1H, ушир.s).

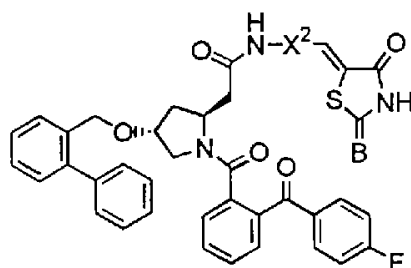
ИК-спектр, $\nu_{\max}$ (KBr): 1698, 1661 cm^{-1} .

MS-ВР(FAB) (m/z): $\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{F}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано: 756,2003; обнаружено: 756,2000.

Элементный анализ ($\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{F} \cdot 1,2\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 66,43, Н 4,72, N 5,40, S 8,25, F 2,44%; обнаружено: С 66,27, Н 4,71, N 5,44, S 8,60, F 2,55%.

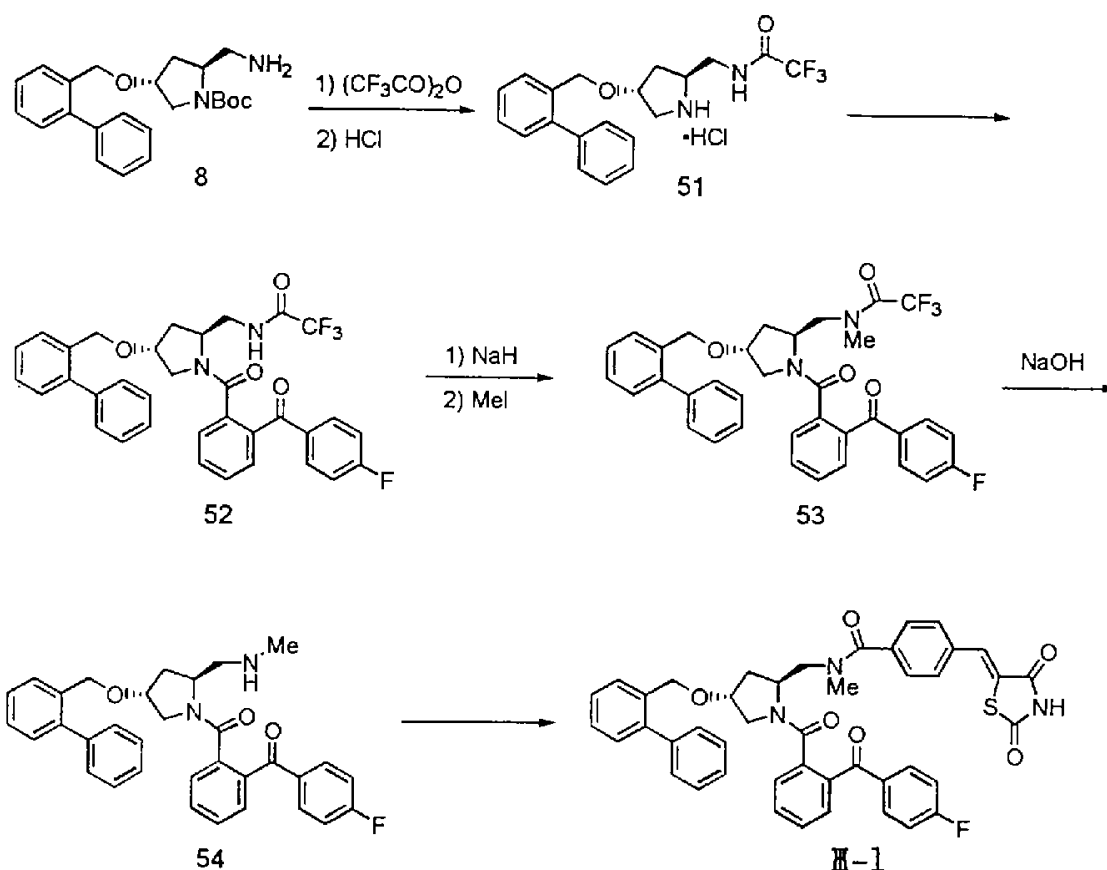
Соединения (Е-4) и (Е-5) получают аналогично тому, как это описано выше. Полученные результаты приведены в таблице 21.

Таблица 21



Соед. №	$-\text{X}^2-$	В	ЯМР (CDCl_3), δ част./млн
Е-1		S	4,29 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,36 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,09 (2H, t, $J=8,7$ Гц)
Е-2		O	4,30 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,34 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,08 (2H, t, $J=8,7$ Гц)
Е-3		O	4,30 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,37 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,68 (1H, s)

Пример 172 (способ Ж-1)



(1) 8 → 51

К раствору соединения (8) (12,36 г, 32,31 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляют при охлаждении льдом и перемешивании трифторуксусный ангидрид (10 г, 47,61 ммоль) и пиридин (7 мл, 86,55 ммоль) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют эфиром (200 мл), промывают водой, 5%-ной соляной кислотой и соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Полученный трифторацетамид растворяют в этилацетате (25 мл), при охлаждении льдом и перемешивании добавляют 4н. соляную кислоту в этилацетате (23 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляют этилацетатом (50 мл) и выпавшие кристаллы отфильтровывают, получая 8,43 г (62,9%) гидрохлоридного производного (51).

$t_{\text{пл}}$: 193-195°C.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,67 (1H, ddd, $J=4,7, 11,4, 13,8$ Гц), 2,04 (1H, dd, $J=5,9, 13,8$ Гц), 3,16 (1H, d, $J=12,9$ Гц), 3,39 (1H, dd, $J=4,7, 12,6$ Гц), 3,57 (2H, m), 3,73 (1H, m), 4,17 (1H, t, $J=4,3$ Гц), 4,36 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 4,38 (1H, d_{AB} , $J=11,1$ Гц), 7,27 (1H, m), 7,33-7,58 (8H), 9,46 (2H, ушир.s), 9,75 (1H, t, $J=5,1$ Гц).

ИК-спектр, ν_{max} (KBr): 3432, 3185, 3059, 2921, 1720 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{ClF}_3\text{O}_2$): рассчитано: C 57,90, H 5,35, N 6,75, Cl 8,55, F 13,74%; обнаружено: C 57,86, H 5,44, N 6,49, Cl 8,39, F 13,61%.

(2) 51 → 52

Соединение (52) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (A-1) в примере 1, с использованием гидрохлорида (51) в качестве исходного соединения.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,71 (1H, ddd, $J=5,0, 8,4, 13,9$ Гц), 2,20 (1H, m), 3,18 (1H, dd, $J=4,1, 12,0$ Гц), 3,26-3,40 (2H), 3,83-3,95 (2H), 4,25 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,35 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,32-4,45 (1H), 7,15 (2H, t, $J=8,6$ Гц), 7,24-7,61 (13H), 7,82 (2H, m), 8,42 (1H, m).

ИК-спектр, ν_{max} (KBr): 3342, 1720, 1658, 1628, 1599 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{F}_4\text{O}_2 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: C 67,14, H 4,71, N 4,61, F 12,49%; обнаружено: C 67,26, H 4,83, N 4,77, F 12,30%.

(2) 52 → 53

К раствору соединения (52) (610 мг, 1,009 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавляют гидрид натрия (60%-ный) (50 мг, 1,25 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем к смеси добавляют метилиодид (0,1 мл, 1,6 ммоль) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (50 мл), промывают водой и соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 454 мг (72,8%) соединения (53).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,89 (1H, td, $J=5,8, 13,6$ Гц), 2,07 (1H, m), 3,18 (3H, q, $J=1,7$ Гц), 3,30 (1H, m), 3,37-3,58 (3H), 4,03 (1H, m), 4,29 (1H,

d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 4,32 (1H, d_{AB} , $J=11,4$ Гц), 4,47 (1H, m), 7,10 (2H, t, $J=8,6$ Гц), 7,20–7,60 (13H), 7,83 (2H, m).

(3) 53 – Ж-1

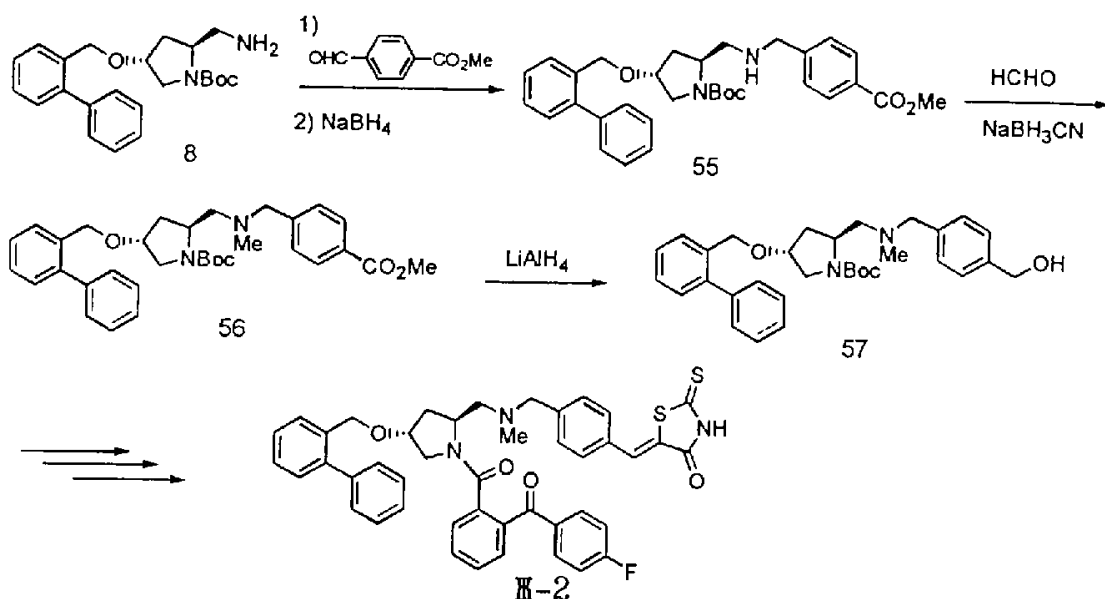
К раствору соединения (53) (454 мг, 0,734 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляют 1н. водный раствор гидроксида натрия (5 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч при комнатной температуре. После добавления к реакционной смеси 2н. водной соляной кислоты (2,2 мл) метанол удаляют концентрированием в вакууме и остаток разбавляют этилацетатом (100 мл). Органический слой промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 420 мг (>100%) сырого продукта (54). Сырой продукт обрабатывают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (9) в примере 1, переосаждают этилацетатом и гексаном, получая 542 мг (98%) соединения (Ж-1).

ЯМР ($CDCl_3$) δ част./млн: 1,97 (1H, m), 2,14 (1H, m), 3,03 (3H, s), 3,24 (1H, dd, $J=5,6, 13,3$ Гц), 3,35 (1H, dd, $J=3,5, 11,4$ Гц), 3,62 (1H, dd, $J=5,6, 13,3$ Гц), 3,99 (1H, dd, $J=8,2, 13,3$ Гц), 4,21 (1H, m), 4,35 (2H, s), 4,76 (1H, m), 7,09 (2H, t, $J=8,6$ Гц), 7,19–7,64 (17H), 7,69 (1H, s), 7,85 (2H, m), 9,26 (1H, s).

ИК-спектр, ν_{max} (KBr): 3437, 1748, 1708, 1662, 1633, 1598 cm^{-1} .

Элементный анализ ($C_{44}H_{36}N_3FSO_6 \cdot 0,3CH_3CO_2C_2H_5 \cdot 0,3C_6H_{14}$):
рассчитано: С 69,98, Н 5,40, N 5,21, F 2,35, S 3,97%; обнаружено: С 70,14, Н 5,32, N 5,41, F 2,49, S 4,10%.

Пример 173 (способ Ж-2)



(1) 8 → 55

К раствору соединения (8) (3,135 г, 8,197 ммоль) в бензоле (30 мл) добавляют 4-метоксикарбонилбензальдегид (1,35 г, 8,224 ммоль) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, удаляя образующуюся воду. Растворитель удаляют концентрированием в вакууме. Остаток растворяют в метаноле (20 мл) и к смеси при охлаждении льдом добавляют боргидрид натрия (400 мг). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают водой и соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая соединение (55).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,42 (9H, s), 1,53–2,13 (3H), 2,65–2,80 (2H), 3,29 (1H, dd, $J=4,8, 11,6$ Гц), 3,39–3,77 (1H), 3,78–4,10 (4H), 3,91 (3H, s), 4,37 (2H, ушир.s), 7,25–7,51 (11H), 7,98 (2H, d, $J=8,2$ Гц).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1720, 1692, 1611 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{32}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 1,0\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 70,05, Н 7,35, N 5,11%; обнаружено: С 70,14, Н 7,13, N 5,27%.

(2) 55 → 56

К раствору соединения (55) (500,1 мг, 0,942 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляют 37%-ный формальдегид (0,38 мл, 4,712 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем к

смеси добавляют цианборгидрид натрия (59,2 мг, 0,942 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин, добавляют уксусную кислоту (0,055 мл, 0,942 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 45 мин.

Реакционную смесь распределяют между насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и этилацетатом. Органический слой промывают водой и солевым раствором, концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 3:1), получая 453,9 мг (88,5%) целевого соединения (56).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,46 (9H, s), 1,89-2,14 (2H), 2,14-2,29 (4H), 2,51-2,71 (1H), 3,18-3,73 (4H), 3,82-4,15 (2H), 3,90 (3H, s), 4,34 (2H, ушир.s), 7,26-7,51 (11H), 7,97 (2H, d, $J=8,2$ Гц).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 1722, 1694, 1610 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{33}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_5 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 72,17, Н 7,43, N 5,10%; обнаружено: С 72,11, Н 7,56, N 5,40%.

(3) 56 → 57

К раствору соединения (56) (377,5 мг, 0,693 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляют при охлаждении льдом алюмогидрид лития (52,6 мг, 1,386 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч, поддерживая ту же температуру. К реакционной смеси добавляют метанол (0,5 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин. Смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 1:1), получая 351 мг (98%) соединения (57).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,46 (9H, ушир.s), 1,86 (1H, ушир.s), 1,93-2,07 (2H), 2,16-2,29 (4H), 2,47-2,67 (1H), 3,20-3,66 (4H), 3,82-4,16 (2H), 4,32 (2H, ушир.s), 4,63 (2H, s), 7,23-7,51 (13H).

ИК-спектр, ν_{max} (в пленке): 3445, 1737, 1693, 1599 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 73,87, Н 7,83, N 5,38%; обнаружено: С 73,60, Н 8,02, N 5,71%.

(4) 57 → Ж-2

Соединение (Ж-2) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (В-1) из соединения (34) в примере 151, с использованием соединения (57) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,85-1,97 (1H, m), 2,07-2,34 (4H), 2,42-2,70 (1H), 3,19-4,05 (6H), 4,22 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,30 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,32-4,45 (1H), 7,08 (2H, t, $J=8,6$ Гц), 7,23-7,60 (16H), 7,61 (1H, s), 7,75-7,85 (2H).

ИК-спектр, ν_{max} (KBr): 3432, 1718, 1660, 1632, 1597 cm^{-1} .

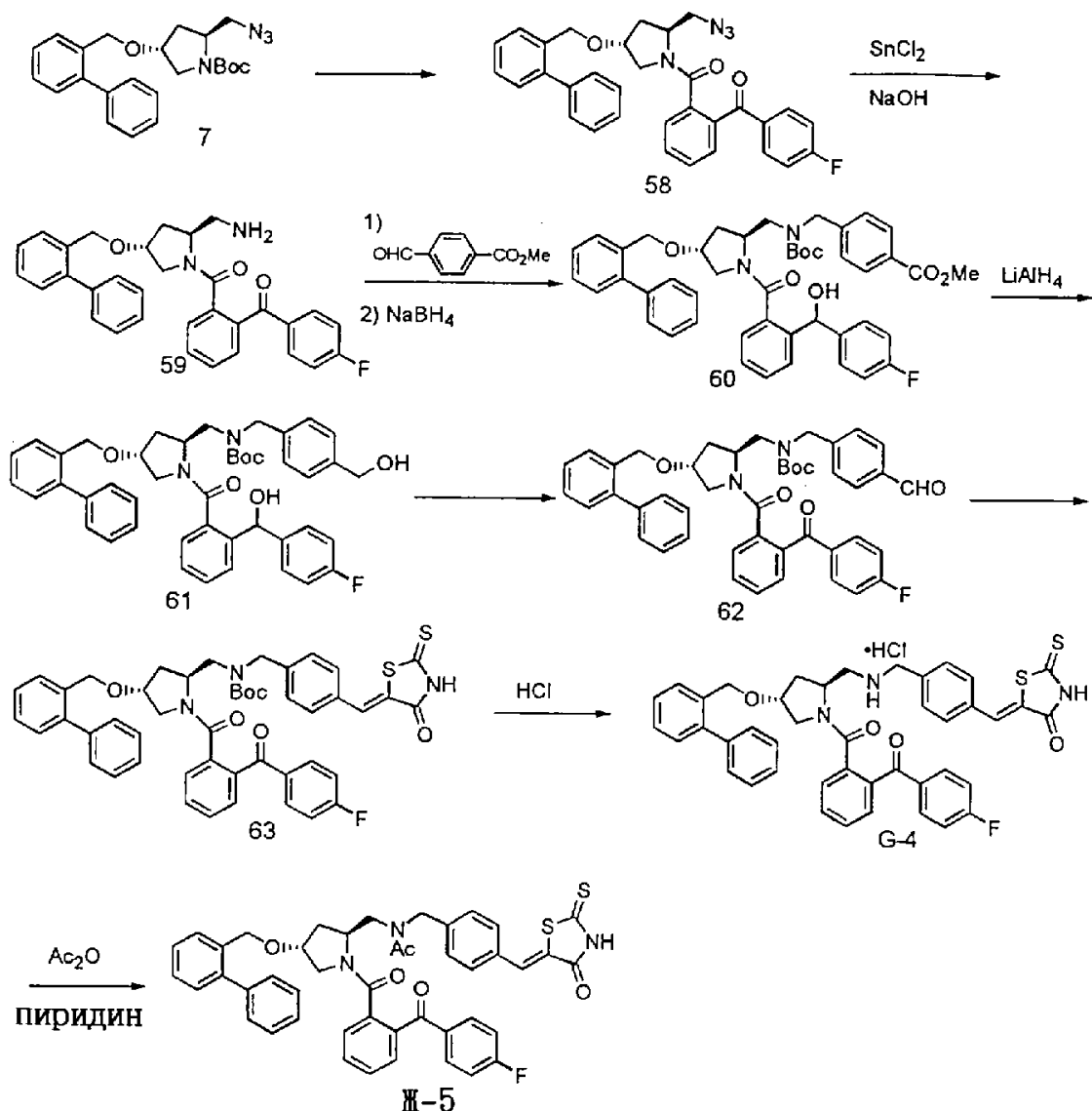
Элементный анализ ($\text{C}_{44}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_4 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 69,25, Н 5,12, N 5,51, F 2,49, S 8,40%; обнаружено: С 69,27, Н 5,15, N 5,53, F 2,58, S 8,25%.

Соединение (Ж-3) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Результат приведен в таблице 22.

RU 2 1 9 8 1 7 4 C 2

RU 2 1 9 8 1 7 4 C 2

Пример 175



(1) 7 → 58

Соединение (58) синтезируют аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-1) из соединения (9) в примере 1, с использованием соединения (7) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 2,02 (2H, m), 3,31 (1H, dd, $J=2,8, 12,4$ Гц), 3,38 (2H, d, $J=3,4$ Гц), 3,67 (1H, dd, $J=5,2, 12,4$ Гц), 3,99 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,40 (1H, m), 7,04–7,87 (17H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 2106, 1730, 1663, 1630, 1598 cm^{-1} .

(2) 58 → 59

Соединение (59) синтезируют аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (8) в примере 1, с использованием соединения (58) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,89 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,61 (1H, dd, $J=4,2, 12,9$ Гц), 2,94 (1H, dd, $J=5,4, 12,9$ Гц), 3,30 (2H, m), 3,96 (1H, m), 4,25 (1H, d_{AB}, $J=11,4$ Гц), 4,33 (1H, d_{AB}, $J=11,4$ Гц), 4,41 (1H, m), 7,07-7,86 (17H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 1661, 1624, 1598 cm^{-1} .

(3) 59 → 60

К раствору соединения (59) (1,43 г, 2,81 ммоль) в бензоле (20 мл) добавляют 4-метоксикарбонилбензальдегид (461 мг, 2,81 ммоль) и полученную смесь обрабатывают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (55) в примере 174, получая аминоспирт. Полученный аминоспирт растворяют в хлороформе (10 мл), к полученной смеси добавляют при охлаждении льдом раствор ди-трет-бутилкарбоната (674 мг, 3,09 ммоль) в хлороформе (5 мл) и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч, поддерживая температуру на том же уровне, и в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, органический слой промывают водой и соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 3:1), получая 1,62 г (76,2%) соединения (60).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,33-1,50 (9H), 1,75-2,12 (2H), 2,71-3,59 (4H), 3,80-4,05 (4H), 4,16-4,95 (5H), 5,66-5,80 (1H, m), 6,78-7,50 (18H), 6,91 (2H, t, $J=8,8$ Гц), 8,02 (2H, t, $J=8,8$ Гц).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 1720, 1692, 1613 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{46}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{FO}_7$): рассчитано: C 72,80, H 6,24, N 3,69, F 2,50%; обнаружено: C 72,81, H 6,26, N 3,74, F 2,29%.

(4) 60 → 61

Соединение (61) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (57) в примере 174, с использованием соединения (60) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,42 (9H, ушир.s), 1,76-2,10 (2H), 2,70-3,53 (3H), 3,78-4,71 (9H), 5,70 (2/3x1H, ушир.s), 5,76 (1/3 x1H, ушир.s), 6,71-7,46 (21H), 6,91 (2H, t, J=8,8 Гц).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 1771, 1736, 1688, 1611 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{45}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{FO}_6 \cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 72,70, Н 6,56, N 3,77, F 2,56%; обнаружено: С 72,65, Н 6,64, N 3,67, F 2,73%.

(5) 61 → 62

Соединение (61) вводят в реакцию с 3 молярными эквивалентами реагента Десса-Мартина и полученную реакционную смесь обрабатывают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (35) в примере 151, получая соединение (62).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,37 (2/3x9H, s), 1,46 (1/3x9H, s), 1,96-2,10 (2H), 3,00-3,44 (4H), 3,93-4,09 (1H), 4,25 (1H, d_{AB} , J=11,1 Гц), 4,32 (1H, d_{AB} , J=11,1 Гц), 4,20-4,72 (3H), 7,01 (2H, t, J=8,5 Гц), 7,22-7,57 (15H), 7,70-7,92 (4H), 9,94-10,05 (1H).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 1693, 1665, 1633, 1598 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{45}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{FO}_6$): рассчитано: С 74,36, Н 5,96, N 3,85, F 2,61%; обнаружено: С 74,09, Н 5,95, N 3,86, F 2,63%.

(4) 62 → 63

Соединение (63) синтезируют аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (15) в примере 58, с использованием соединения (62) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,38 (2/3x9H, s), 1,49 (1/3x9H, s), 1,90-2,13 (2H), 3,04-3,45 (4H), 3,98-4,12 (1H), 4,21-4,75 (5H), 7,02 (2H, t, J=8,5 Гц), 7,20-7,56 (18H), 7,70-7,85 (2H), 10,40 (1H, ушир.s).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 1719, 1693, 1663, 1635, 1598 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_6 \cdot 0,3\text{CHCl}_3$): рассчитано: С 66,09, Н 5,09, N 4,79, F 2,16, S 7,31, Cl 3,63%; обнаружено: С 66,02, Н 5,06, N 4,79, F 2,20, S 7,17, Cl 3,67%.

(5) 63 → Ж-4

К раствору соединения (63) (209,3 мг, 0,249 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляют 4н. хлористый водород в этилацетате (2 мл) и полученную

реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляют концентрированием в вакууме. Остаток промывают этилацетатом, получая 115,9 мг (59,8%) соединения (Ж-4).

ЯМР (DMSO d_6) δ част./млн: 1,89-2,02 (1H), 2,08-2,19 (1H), 2,93-3,18 (2H), 3,24-3,36 (1H), 3,55 (1H, dd, $J=3,8, 11,4$ Гц), 3,95-4,03 (1H), 4,11-4,41 (3H), 4,32 (2H, s), 7,21-7,43 (10H), 7,43-7,77 (12H), 9,32 (1H, ушир.s).

ИК-спектр $\nu_{\max}$ (KBr): 1744, 1704, 1656, 1597 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{43}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{FSClO}_5 \cdot 1,0 \text{ H}_2\text{O}$): рассчитано: С 66,19, Н 5,04, N 5,38, F 2,43, S 4,11, Cl 4,54%; обнаружено: С 65,91, Н 5,28, N 5,33, F 2,76, S 4,09, Cl 4,63%.

(6) Ж-4 – Ж-5

К раствору соединения (Ж-4) (72,8 мг, 0,0935 ммоль) в пиридине (0,5 мл) добавляют уксусный ангидрид (0,5 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 20 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой и соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток очищают тонкослойной хроматографией (хлороформ:метанол, 30:1), получая 66 мг (90,0%) соединения (Ж-5).

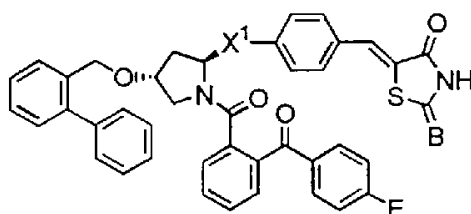
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,50-1,80 (1H), 1,96-2,25 (1H), 2,04 (5/7x3H, s), 2,25 (2/7x3H, s), 3,18-3,32 (2H), 3,40-3,65 (2H), 3,88-3,96 (2/7x1H), 3,88-3,96 (5/7x1H), 4,23-4,85 (5H), 7,03 (2H, t, $J=8,1$ Гц), 7,17-7,61 (18H), 7,74-7,83 (2H), 10,18 (5/7x1H, s), 10,30 (2/7x1H, s).

ИК-спектр $\nu_{\max}$: 3444, 3185, 1718, 1636, 1597 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{45}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_5 \cdot 0,6 \text{ H}_2\text{O}$): рассчитано: С 68,01, Н 4,97, N 5,29, F 2,39, S 8,07%; обнаружено: С 68,06, Н 4,97, N 5,36, F 2,34, S 7,82%.

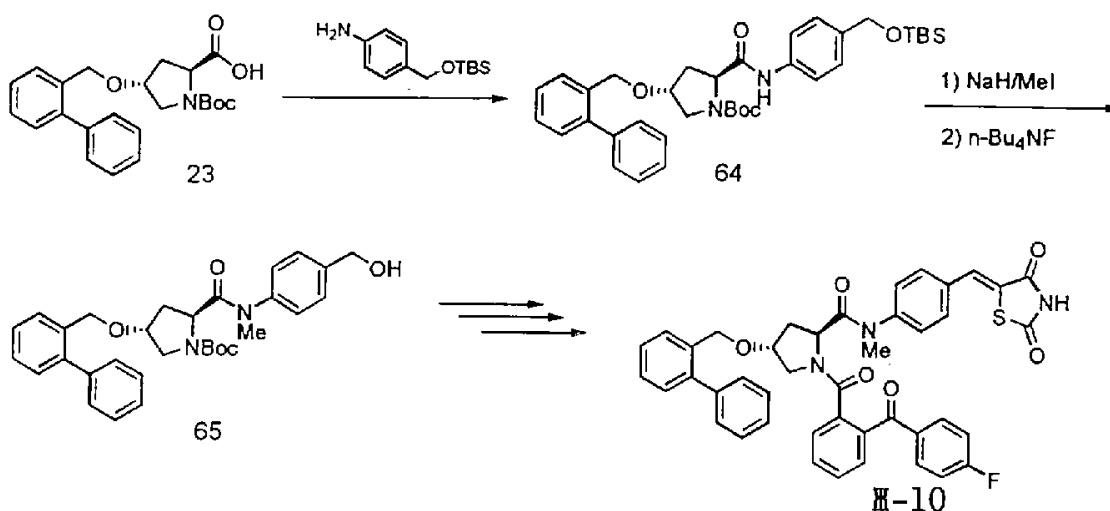
Соединения (Ж-6)–(Ж-9) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22



Соед. №	-X ¹ -	B	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
Ж-1		O	4,35 (2H, s), 7,69 (1H, s)
Ж-2		S	4,22 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц), 4,30 (1H, d _{AB} , J=11,2 Гц), 7,61 (1H, s)
Ж-3		O	4,22 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,30 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,82 (1H, s)
Ж-4		S	(DMSO-d ₆) 4,32 (2H, s), 7,61 (1H, s)
Ж-5		S	2,04 (3H, s), 4,28 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,33 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц)
Ж-6		O	(DMSO-d ₆) 4,32 (2H, s), 7,78 (1H, s)
Ж-7		O	2,04 (3H, s), 4,26 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,32 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц)
Ж-8		S	4,32 (2H, s), 4,66 (2H, s)
Ж-9		O	4,31 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 4,33 (1H, d _{AB} , J=11,1 Гц), 7,70 (1H, s)

Пример 181 (способ Ж-3)



(1) 23 → 64

Соединение (64) (380 мг, 47%) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (9) в примере 1, с использованием соединения (23) (520 мг, 1,31 ммоль) и трет-бутилсилильного эфира 4-аминобензилового спирта (315 мг, 1,33 ммоль).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 0,08 (6H, s), 0,93 (9H, s), 1,47 (9H, ушир.s), 1,97 (1H, m), 2,63 (1H, m), 3,42 (2H, ушир.s), 4,12 (1H, m), 4,25-4,58 (3H), 4,69 (2H, s), 7,22-7,52 (9H), 9,29 (1H, ушир.s).

(2) 64 → 65

N-метильное производное (360 мг, 93%) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (53) в примере 172, с использованием соединения (64) (380 мг, 0,616 ммоль) в качестве исходного. Полученное соединение растворяют в тетрагидрофуране (6 мл). К смеси добавляют 1н. раствор фторида тетра-н-бутиламмония в тетрагидрофуране (0,6 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой, соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая 317 мг (100%) сырого продукта.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,44 (1/2x9H, s), 1,48 (1/2x9H, s), 1,75-2,02 (2H), 3,25 (1/2x3H, s), 3,26 (1/2x3H, s), 3,66 (1/2x 1H, m), 3,54-3,65 (2,5H),

3,97 (1/2x1H, m), 4,09 (1/2x1H, m), 4,72 (1/2x2H, s), 4,19-4,39 (3H), 4,74 (1/2x2H, s), 7,16-7,45 (13H).

(3) 65 → Ж-10

Соединение (Ж-10) синтезируют аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (В-1) из соединения (34) в примере 151, с использованием соединения (65) в качестве исходного.

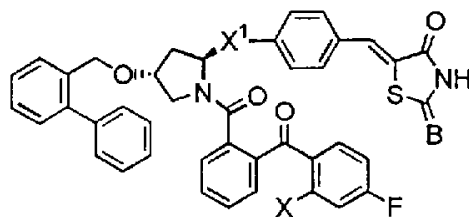
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,95-2,13 (2H), 3,07 (1/10x3H, s), 3,26 (9/10x3H, s), 3,32-3,40 (1H), 3,62 (1H, dd, $J=5,0, 11,4$ Гц), 4,10-4,17 (1H), 4,27 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,35 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,54-4,65 (1H), 7,03 (2H, t, $J=8,6$ Гц), 7,21-7,63 (17H), 7,74-7,82 (2H), 7,75 (1H, s), 8,70 (1/10x1H, s), 8,80 (9/10x1H, s).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 3439, 1747, 1707, 1662, 1636, 1598 cm^{-1} .

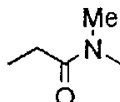
Элементный анализ ($\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{FSO}_6 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 68,97, Н 4,71, N 5,61, F 2,54, S 4,28; обнаружено: С 69,00, Н 4,83, N 5,58, F 2,34, S 4,38.

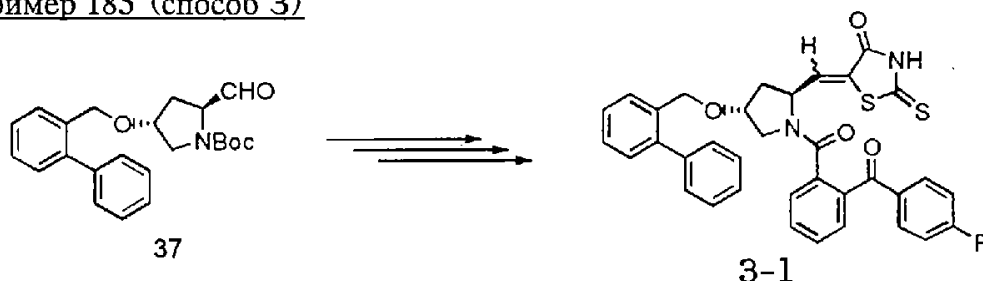
Соединения (Ж-11)-(Ж-13) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Результаты представлены в таблице 23.

Таблица 23



Соед. №	$-\text{X}^1-$	X	B	ЯМР (CDCl_3), δ част./млн
Ж-10		H	O	4,27 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,35 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,75 (1H, s)
Ж-11		H	S	4,31 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 4,38 (1H, d_{AB} , $J=11,3$ Гц), 7,54 (1H, s)
Ж-12		F	S	4,26 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 4,32 (1H, d_{AB} , $J=11,2$ Гц), 7,58 (1H, s)

Соед. №	-X ¹ -	X	B	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
Ж-13		H	O	3,22 (3H, s), 4,19 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 4,29 (1H, d _{AB} , J=11,3 Гц), 7,67 (1H, s)

Пример 185 (способ 3)

Соединение (3-1) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-58) из соединения (14) в примере 58, с использованием соединения (37) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl₃) δ част./млн: 1,72 (1H, d, J=14,0 Гц), 3,05 (1H, dd, J=4,7, 14,0 Гц), 3,82-4,50 (4H), 4,19 (1H, d_{AB}, J=11,3 Гц), 4,29 (1H, d_{AB}, J=11,3 Гц), 6,56 (1H, s), 6,80-7,90 (16H), 8,09 (1H, s), 8,95 (1H, s).

ИК-спектр ν_{max} (нуйол): 3465, 1709, 1637, 1599 см⁻¹.

MS(FAB) (m/z): 623 ([M+H]⁺).

Элементный анализ (C₃₅H₂₇N₂FS₂O₄•0,2 CH₃CO₂C₂H₅): рассчитано: С 67,15, Н 4,50, N 4,37, F 2,97, S 10,01%; обнаружено: С 67,11, Н 4,64, N 4,45, F 2,79, S 10,04%.

RU 2198174 C2



RU 2198174 C2

RU 2198174 C2

(2) 66 – 67

К раствору соединения (21) (10,10 г, 31,23 ммоль) в N,N-диметилформамиде (31 мл) добавляют при 60°С тиацетат натрия (4,4 г, 38,53 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 3 ч, поддерживая температуру на том же уровне. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (200 мл), промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан:этилацетат, 3:1), получая 7,10 г (75,0%) целевого соединения (67).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,41 (3/5x9H, s), 1,46 (2/5x9H, s), 1,97 (1H, m), 2,72 (1H, m), 3,34 (1H, m), 3,74 (3H, c), 3,97 (2H, m), 4,29 (3/5x1H, t, $J=7,4$ Гц), 4,37 (2/5x1H, t, $J=7,4$ Гц).

(3) 67 – 68

К раствору соединения (67) (7,10 г, 23,40 ммоль) в толуоле по каплям добавляют в течение 10 мин 1М раствор метилата натрия в метаноле (25 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 15 мин, поддерживая температуру на том же уровне. К реакционной смеси при -25°С добавляют 2-фенилбензилиодид (8,0 г, 27,20 ммоль) в толуоле (15 мл) и полученную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1,5 ч. Реакционную смесь выливают в ледяную воду (100 мл) и экстрагируют этилацетатом (300 мл). Органический слой промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (гексан: этилацетат, 5:2), получая 9,92 г (99,1%) целевого соединения (68).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,39 (3/5x9H, s), 1,44 (2/5x9H, s), 1,76 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,59-3,19 (2H), 3,53-3,80 (1H), 3,70 (3H, s), 3,73 (2H, s), 4,15 (3/5x1H, t, $J=7,9$ Гц), 4,21 (2/5x1H, t, $J=7,9$ Гц), 7,22-7,48 (9H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 1750, 1692, 1403 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NSO}_4 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 67,14, Н 6,85, N 3,26, S 7,47%; обнаружено: С 67,00, Н 6,88, N 3,33, S 7,48%.

(4) 68 → 69

Соединение (69) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (4) в примере 1, с использованием соединения (68) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,30 (1H, m), 1,45 (9H, s), 2,12 (1H, m), 2,83-3,00 (2H), 3,50-3,65 (3H), 3,73 (1H, d_{AB} , $J=12,7$ Гц), 3,76 (1H, d_{AB} , $J=12,7$ Гц), 3,85 (1H, m), 4,91 (1H, ушир.s), 7,22-7,49 (9H).

(5) 69 → 70

Соединение (70) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (5) в примере 1, с использованием соединения (69) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,45 (9H, s), 1,69 (1H, m), 2,15 (1H, ушир.s), 2,86-3,08 (2H), 3,25-3,90 (6H), 7,22-7,50 (9H).

ИК-спектр $\nu_{\max}$ (CHCl_3): 2105, 1685, 1397 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{SO}_2$): рассчитано: С 65,07, Н 6,65, N 13,20, S 7,55%; обнаружено: С 64,95, Н 6,67, N 13,16, S 7,54%.

(6) 70 → 71

Соединение (71) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (8) в примере 1, с использованием соединения (70) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,30-1,60 (3H), 1,45 (9H, s), 2,20 (1H, m), 2,76-3,06 (4H), 3,55-3,95 (4H), 7,22-7,49 (9H).

(7) 71 → 72

Соединение (72) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (9) в примере 1, с использованием соединения (71) в качестве исходного. Полученное соединение переосаждают этилацетатом и гексаном, а затем промывают гексаном.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,48 (10H, s), 2,33 (1H, m), 2,91-3,01 (2H), 3,41 (1H, m), 3,66 (2H, m), 3,75 (1H, d_{AB} , $J=13,2$ Гц), 3,77 (1H, d_{AB} , $J=13,2$ Гц), 4,04 (1H, m), 7,22-7,50 (9H), 7,53 (2H, d, $J=8,2$ Гц), 7,82 (1H, s), 7,94 (2H, d, $J=8,2$ Гц), 8,66 (1H, ушир.s).

ИК-спектр $\nu_{\max}$ (KBr): 3396, 3116, 1751, 1709, 1664, 1610, 1540, 1405, 1161 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{S}_2\text{O}_5 \cdot 0,05\text{C}_6\text{H}_{14} \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 63,53, Н 5,80, N 6,48, S 9,89%; обнаружено: С 63,43, Н 6,05, N 6,73, S 9,91%.

(8) 72 → 73

Производное гидрохлорида (73) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (10) в примере 1, с использованием соединения (72) в качестве исходного.

$t_{\text{пл}}$: 201-203°С

ЯМР (DMSO d_6) δ част./млн: 1,50 (1H, m), 2,28 (1H, m), 2,91 (1H, m), 3,33 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,68 (1H, m), 3,79 (2H, s), 7,22 (1H, m), 7,30-7,52 (8H), 7,71 (2H, d, $J=8,5$ Гц), 7,84 (1H, s), 8,03 (2H, d, $J=8,5$ Гц), 9,02 (1H, t, $J=5,4$ Гц), 9,18 (1H, ушир.s), 9,55 (1H, ушир.s), 12,54 (1H, ушир.s).

ИК-спектр $\nu_{\max}$ (KBr): 3373, 2915, 2723, 1750, 1702, 1644, 1610, 1540, 1320, 1289, 1156 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{S}_2\text{ClO}_3 \cdot 0,8\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 60,00, Н 5,14, N 7,24, Cl 6,11, S 11,05%; обнаружено: С 60,02, Н 5,28, N 7,42, Cl 5,97, S 11,03%.

(9) 73 → И-1

Соединение (И-1) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-1) в примере 1, с использованием гидрохлорида (73) в качестве исходного соединения. Полученное соединение переосаждают этилацетатом и гексаном, а затем промывают гексаном.

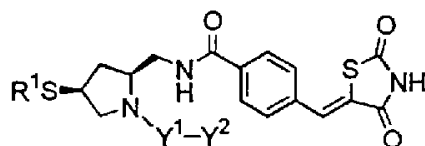
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,52 (1H, m), 2,42 (1H, m), 2,93 (1H, t, $J=10,3$ Гц), 3,09 (1H, m), 3,29 (1H, dd, $J=6,7, 10,4$ Гц), 3,44 (1H, m), 3,65 (1H, d_{AB} , $J=12,9$ Гц), 3,70 (1H, d_{AB} , $J=12,9$ Гц), 3,83 (1H, m), 4,41 (1H, m), 7,06-7,45 (13H), 7,52-7,67 (3H), 7,73 (1H, s), 7,79 (1H, m), 7,88 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 8,30 (1H, t, $J=4,8$ Гц).

ИК-спектр $\nu_{\max}$ (KBr): 3395, 1749, 1708, 1658, 1621, 1597, 1283, 1150 cm^{-1} .

Элементный анализ ($C_{34}H_{35}N_3FS_2O_5 \cdot 0,2C_6H_{14} \cdot 0,4H_2O$): рассчитано:
C 68,03, H 4,86, N 5,38, F 2,43, S 8,22%; обнаружено: C 68,02, H 5,05, N 5,63,
F 2,52, S 8,22%.

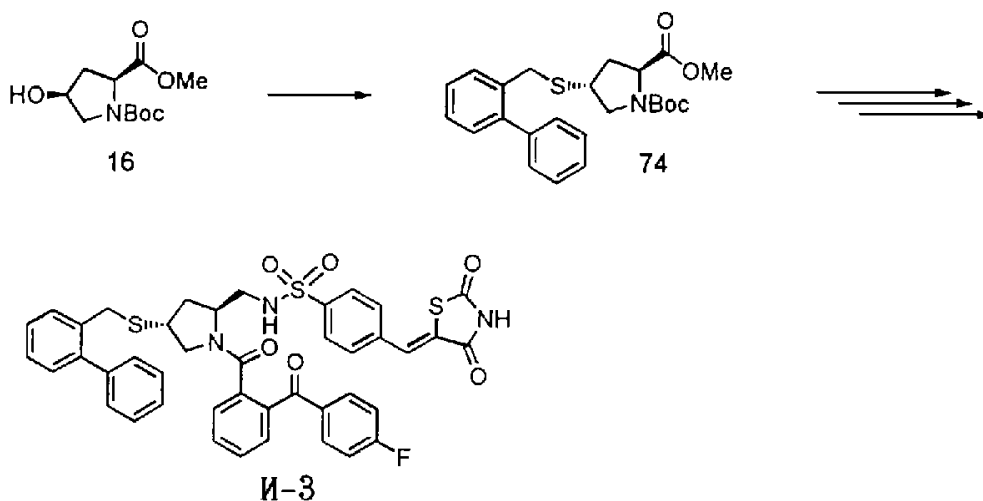
Соединение (И-2) синтезируют аналогично тому, как это описано выше.
Результат представлен в таблице 24.

Таблица 24



Соед. №	-R¹-	-Y¹-Y²	ЯМР (CDCl₃), δ част./млн
И-1			3,65 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 3,70 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 7,73 (1H, s)
И-2			3,67 (2H, s), 7,75 (1H, s), 7,90 (2H, d _{AB} , J=8,2 Гц)

Пример 188 (способ И-2)



(1) 16 → 74

Соединение (74) синтезируют аналогично тому, как это описано в примере 186, с использованием соединения (16) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,39 и 1,44 (9H, каждый s), 1,90-2,13 (2H), 3,03-3,28 (2H), 3,55-3,76 (1H), 3,71 (3H, s), 3,73 (2H, s), 7,22-7,48 (9H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 1745, 1692, 1401 cm^{-1} .

$[\alpha]_{\text{D}} = -9,6^\circ$ ($t = 23^\circ \text{C}$, $c = 1,012$, CHCl_3).

Элементный анализ ($\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NSO}_4 \cdot 0,1\text{C}_6\text{H}_6$): рассчитано: С 67,87, Н 6,85, N 3,22, S 7,36%; обнаружено: С 67,86, Н 6,95, N 3,33, S 7,23%.

(2) 74 → И-3

Соединение (И-3) синтезируют аналогично тому, как это описано в примере 186, с использованием соединения (74) в качестве исходного.

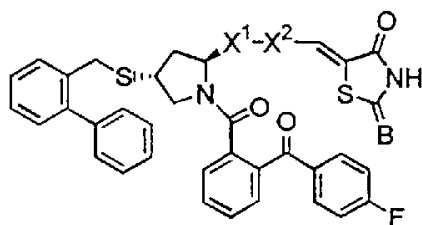
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,90 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,90-3,08 (2H), 3,25-3,40 (2H), 3,60-3,75 (1H), 3,69 (2H, m), 4,30 (1H, m), 6,26 (1H, m), 7,10-8,00 (22H), 9,46 (1H, s).

ИК-спектр ν_{max} (нуйол): 1749, 1710, 1597, 1160 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{42}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{FS}_3\text{O}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 62,98, Н 4,40, N 5,25, F 2,37, S 12,01%; обнаружено: С 63,21, Н 4,61, N 5,27, F 2,34, S 11,81%.

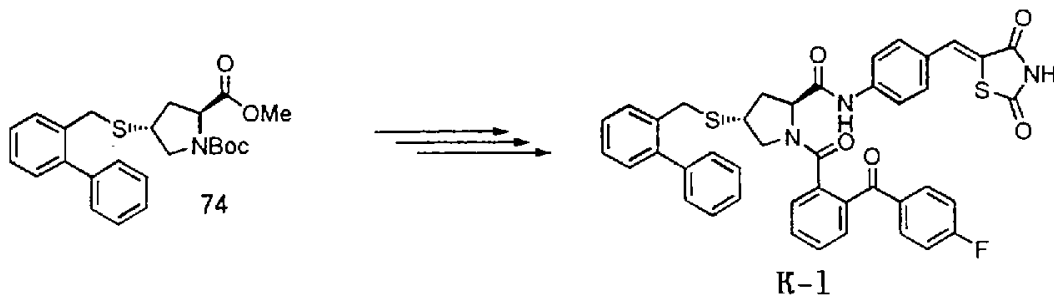
Соединения (И-4)-(И-10) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Результаты представлены в таблице 25.

Таблица 25



Соед. №	$-X^1-X^2-$	B	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
И-3		O	3,69 (2H, m), 6,26 (1H, m)
И-4		S	3,69 (2H, m), 6,26 (1H, m)
И-5		O	3,65 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 3,68 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 7,90 (1H, s)
И-6		S	3,65 (1H, d _{AB} , J=13,0 Гц), 3,68 (1H, d _{AB} , J=13,0 Гц), 7,06 (2H, t, J=8,4 Гц), 7,91 (2H, d, J=8,4 Гц)
И-7		O	3,66 (2H, m), 7,89 (1H, s)
И-8		S	3,67 (2H, m), 7,67 (1H, s)
И-9		O	3,66 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 3,71 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 7,69 (1H, s)
И-10		S	3,66 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 3,71 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 7,54 (1H, s)

Пример 196 (способ К-2)



(1) 74 → K-1

После гидролиза сложного эфира соединения (74) соединение (K-1) получают аналогично тому, как это описано в примере 142 или в примере 149.

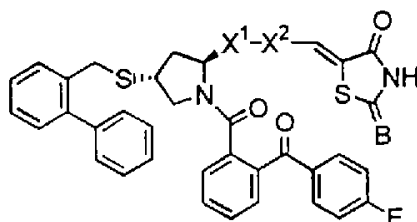
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 2,04 (1H, td, $J=8,4, 13,2$ Гц), 2,58 (1H, ddd, $J=3,6, 6,3, 13,2$ Гц), 3,08 (1H, dd, $J=6,9, 10,8$ Гц), 3,26 (1H, m), 3,42 (1H, dd, $J=6,9, 10,8$ Гц), 3,70 (2H, s), 4,89 (1H, dd, $J=3,6, 8,4$ Гц), 7,12-7,86 (21H), 7,81 (1H, s), 8,89 (1H, ушир. s), 9,43 (1H, ушир.s).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 3393, 3182, 1745, 1704, 1652, 1516, 1414 cm^{-1} .

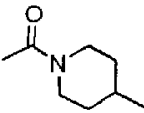
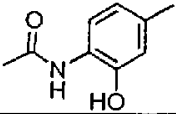
Элементный анализ ($\text{C}_{42}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{FS}_2\text{O}_5 \cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 67,67, Н 4,38, N 5,64, F 2,55, S 8,60%; обнаружено: С 67,65, Н 4,57, N 5,82, F 2,35, S 8,36%.

Соединения (K-2)-(K-6) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Результаты представлены в таблице 26.

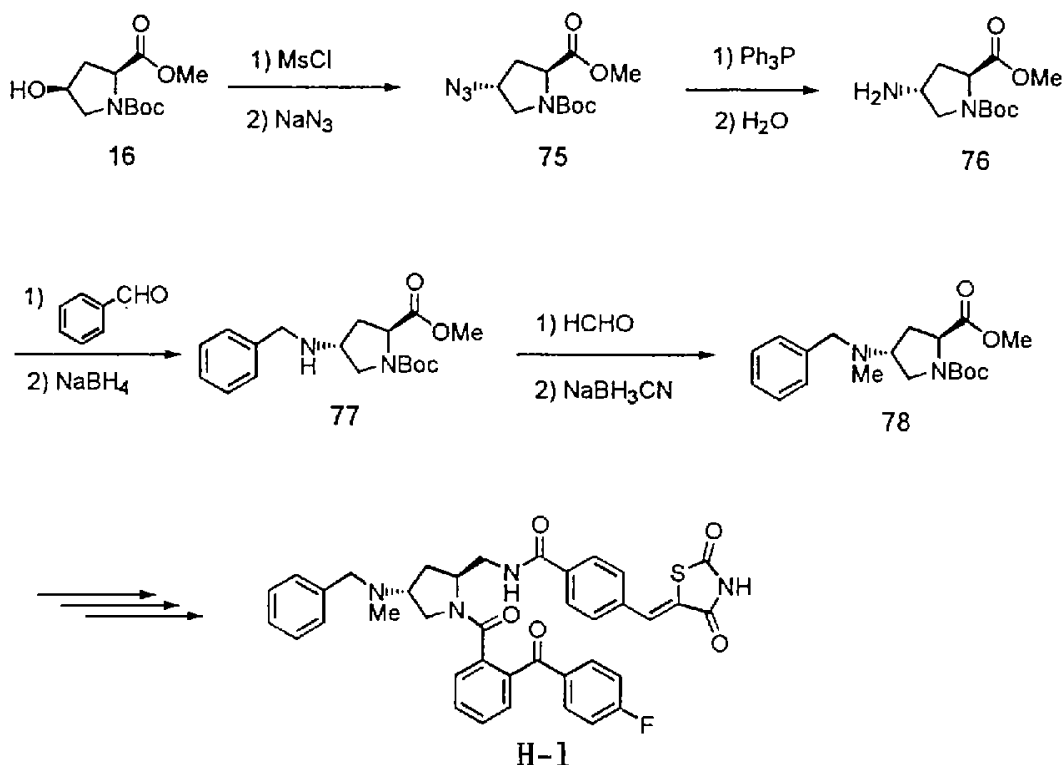
Таблица 26



Соед. №	$-\text{X}^1-\text{X}^2-$	B	ЯМР (CDCl_3), δ част./млн
K-1		O	3,70 (2H, s), 7,81 (1H, s)
K-2		S	3,70 (2H, s), 7,59 (1H, s)
K-3		O	3,71 (2H, s), 6,97 (1H, d, $J=4,2$ Гц), 7,91 (1H, s)
K-4		S	($\text{DMSO}-d_6$) 3,76 (2H, s), 6,84 (1H, d, $J=4,0$ Гц), 7,83 (1H, s)
K-5		O	3,61-3,73 (3H), 6,82-6,91 (1H), 7,80-7,87 (2H)

Соед. №	$-X^1-X^2-$	B	ЯМР ($CDCl_3$), δ част./млн
K-6		S	3,60-3,73 (3H), 6,68-6,74 (1H), 7,79-7,87 (2H)
K-7		S	3,71 (2H, s), 7,53 (1H, s)

Пример 203 (способ H)



(1) 16 → 75

Соединение (75) синтезируют аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (5) в примере 1, с использованием соединения (16) в качестве исходного.

ЯМР ($CDCl_3$) δ част./млн: 1,42 и 1,47 (9H, каждый s), 2,18 (1H, m), 2,33 (1H, m), 3,42-3,74 (2H), 3,74 и 3,75 (3H, каждый s), 4,19 (1H, m), 4,30-4,46 (1H).

(2) 75 → 76

К раствору соединения (75) (9,25 г, 34,22 ммоль) в тетрагидрофуране (130 мл) добавляют трифенилфосфин (9,0 г, 34,31 ммоль) и полученную смесь перемешивают в течение 2 дней при комнатной температуре. К полученной смеси добавляют воду (20 мл) и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой и солевым раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (хлороформ:метанол, 9:1), получая 8,79 г (>100,0%) соединения (76).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,41 и 1,46 (9H, каждый s), 1,90–2,19 (2H), 3,06–3,23 (1H), 3,62–3,78 (2H), 3,73 (3H, s), 4,32–4,46 (1H).

(3) 76 → 77

Соединение (77) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (55) в примере 173, с использованием соединения (76) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,41 и 1,46 (9H, каждый s), 2,00–2,20 (2H), 3,14–3,35 (1H), 3,60–3,80 (1H), 3,72 и 3,73 (3H, каждый s), 3,77 (2H, s), 4,30–4,48 (1H), 7,22–7,38 (5H).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 3319, 1747, 1699 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$): рассчитано: C 64,65, H 7,84, N 8,38%; обнаружено: C 64,38, H 7,84, N 8,36%.

(4) 77 → 78

Соединение (78) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (56) в примере 173, с использованием соединения (77) в качестве исходного реагента.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,42 и 1,47 (9H, каждый s), 2,11 (3H, s), 2,15–2,28 (2H), 3,12–3,42 (2H), 3,48 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,75–3,91 (1H), 4,33–4,48 (1H), 7,30 (5H, m).

ИК-спектр ν_{max} (в пленке): 1749, 1702, 1397 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$): рассчитано: C 65,49, H 8,10, N 8,04%; обнаружено: C 65,35, H 8,13, N 8,11%.

(5) 78 → Н-1

Соединение (Н-1) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-67) из соединения (17) в примере 67, с использованием соединения (78) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 2,08 (3H, s), 2,10-2,30 (2H), 3,22-3,87 (7H), 4,72 (1H, t, $J=8,6$ Гц), 7,07 (2H, t, $J=8,5$ Гц), 7,17-7,32 (5H), 7,61 (1H, dt, $J=1,8, 7,2$ Гц), 7,73 (1H, s), 7,78 (2H, m), 7,90 (2H, d, $J=8,2$ Гц), 8,24 (1H, t, $J=4,5$ Гц).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 3400, 1749, 1707, 1656, 1662, 1596 cm^{-1} .

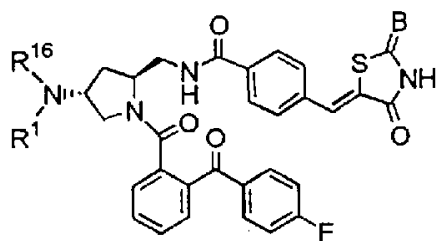
Элементный анализ ($\text{C}_{38}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{FSO}_5 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 66,73, Н 4,98, N 8,19, F 2,78, S 4,69%; обнаружено: С 66,67, Н 5,03, N 8,33, F 2,59, S 4,74%.

Соединения (Н-2)-(Н-21) получают аналогично тому, как это описано выше. Результаты представлены в таблицах 27-29.

RU 2198174 C2

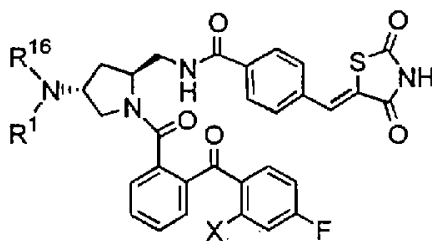
RU 2198174 C2

Таблица 27



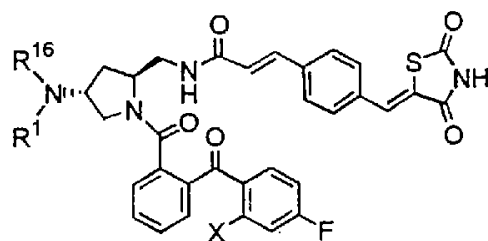
Соед. №	R ¹	R ¹⁶	B	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
H-1		Me	O	2,08 (3H, s), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,73 (1H, s)
H-2		Me	S	2,11 (3H, s), 7,34 (2H, d, J = 8,5 Гц), 7,50 (1H, s)
H-3			O	3,51 (2H, d _{AB} , J = 13,8 Гц), 3,61 (2H, d _{AB} , J = 13,8 Гц), 7,73 (1H, s)
H-4			S	0,93 (3H, d, J = 6,3 Гц), 0,99 (3H, d, J = 6,6 Гц), 7,84 (2H, d, s)
H-5			O	0,79 (3H, d, J = 6,3 Гц), 0,85 (3H, d, J = 6,6 Гц), 7,84 (2H, d, s)
H-6		Me	O	3,33 (1H, d _{AB} , J = 13,2 Гц), 3,45 (1H, d _{AB} , J = 13,2 Гц), 7,67 (1H, s)
H-7		Me	S	3,39 (1H, d _{AB} , J = 13,5 Гц), 3,51 (1H, d _{AB} , J = 13,5 Гц), 7,44 (1H, s)
H-8		Et	O	0,78 (3H, t, J = 6,9 Гц), 3,40 (1H, d _{AB} , J = 14,4 Гц), 3,57 (1H, d _{AB} , J = 14,1 Гц)
H-9			O	0,86 (6H, t, J = 6,9 Гц), 7,85 (1H, t, J = 8,4 Гц)
H-10			O	3,74 (1H, s), 7,68 (1H, s)
H-11			O	0,73 (3H, d _{AB} , J = 3,6 Гц), 0,75 (3H, d _{AB} , J = 3,9 Гц), 7,85 (2H, d, J = 8,4 Гц)

Таблица 28



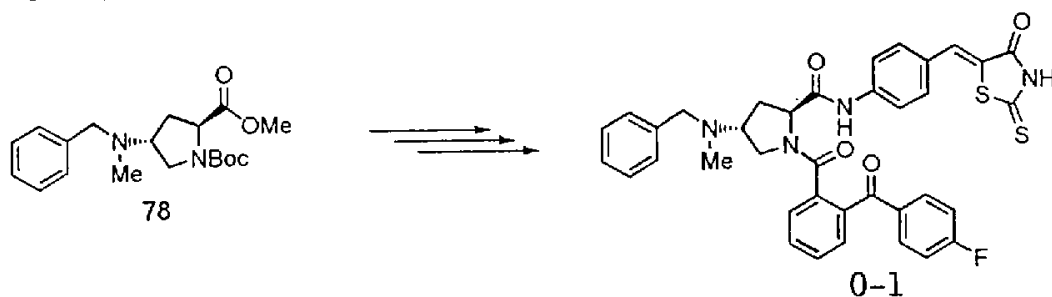
Соед. №	R ¹	R ¹⁶	X	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
H-12		Me	H	4,57 (1H, s), 7,71 (1H, s)
H-13			H	4,98 (1H, s), 7,69 (1H, s)
H-14			H	5,19 (1H, s), 7,70 (1H, s)
H-15			H	0,75 (6H, d, J=6,6 Гц), 0,83 (6H, d, J=6,3 Гц), 7,89 (2H, d,
H-16		H	H	7,67 (1H, s)
H-17			F	4,95 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,86 (2H, d, J=8,2 Гц)

Таблица 29



Соед. №	R ¹	R ¹⁶	X	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
H-18			H	0,79 (6H, d, J=6,6 Гц), 0,85 (6H, d, J=6,6 Гц), 7,74 (1H, s)
H-19			H	3,47 (2H, s), 6,43 (1H, d, J=15,8 Гц), 7,72 (1H, s)
H-20			H	0,91 (6H, d, J=6,6 Гц), 5,06 (1H, ушир.s), 7,80 (1H, s)
H-21			F	4,98 (1H, s), 6,45 (1H, d, J=15,5 Гц), 7,73 (1H, s)

Пример 224 (способ О)



(1) 78 → O-1

После гидролиза сложного эфира соединения (78) соединение (O-1) синтезируют аналогично тому, как это описано в примере 142 или в примере 149.

ЯМР (CDCl₃) δ част./млн: 2,11 (3H, s), 2,23 (1H, m), 2,80 (1H, m), 3,22-3,48 (3H), 3,53-3,68 (2H), 5,03 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,18 (2H, t, J=8,6 Гц),

7,22-7,31 (5H), 7,40 (2H, d, J=8,6 Гц), 7,49-7,70 (5H), 7,85 (2H, d, J=8,8 Гц), 7,87 (2H, m), 9,59 (1H, s).

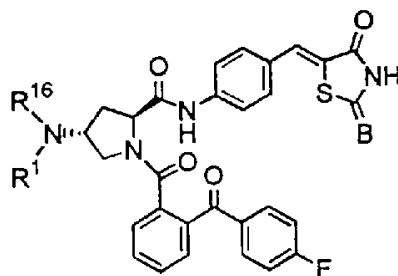
ИК-спектр $\nu_{\max}$ (KBr): 3444, 3180, 1702, 1651, 1623, 1595 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{37}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{FS}_2\text{O}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O} \cdot 0,07\text{CHCl}_3$):

рассчитано: С 63,96, Н 4,64, N 8,05, F 2,73, S 9,21, Cl 1,07%; обнаружено: С 63,97, Н 4,76, N 8,14, F 2,72, S 9,07, Cl 1,11%.

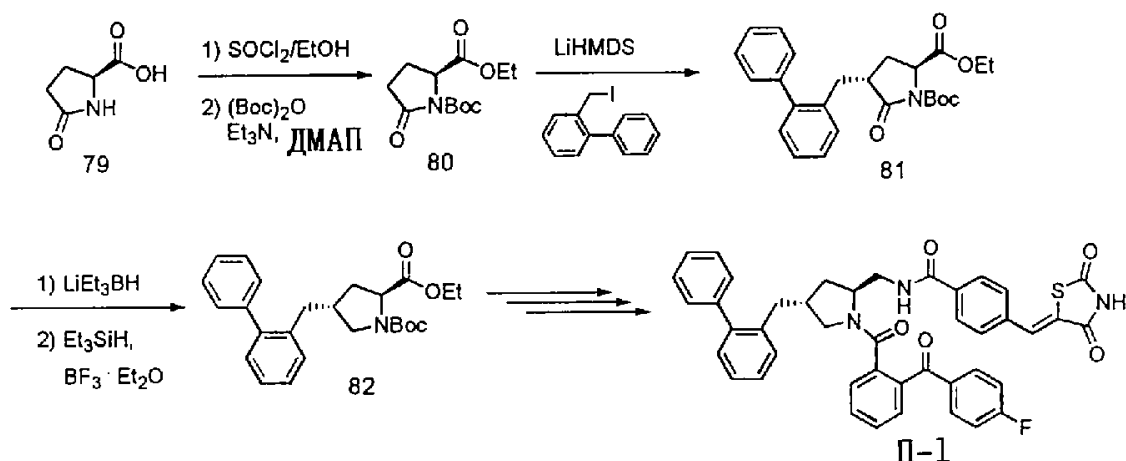
Соединения (O-2)-(O-5) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Результаты представлены в таблице 30.

Таблица 30



Соед. №	R ¹	R ¹⁶	B	ЯМР (CDCl_3), δ част./млн
O-1		Me	S	2,11 (3H, s), 5,03 (1H, d, J=7,8 Гц), 7,18 (2H, d, J=8,6 Гц), 9,59 (1H, s)
O-2		Me	O	3,29 (1H, d _{AB} , J=13,5 Гц), 3,47 (1H, d _{AB} , J=13,5 Гц), 7,76 (1H, s)
O-3		Me	S	3,30 (1H, d _{AB} , J=13,2 Гц), 3,48 (1H, d _{AB} , J=13,2 Гц), 7,58 (1H, s)
O-4		Et	O	0,78 (3H, t, J=6,9 Гц), 4,87 (1H, d, J=7,5 Гц), 9,48 (1H, s)
O-5		Et	S	0,78 (3H, t, J=6,9 Гц), 4,88 (1H, d, J=7,8 Гц), 9,50 (1H, s)

Пример 229 (способ II)



(1) 79 → 80

L-пироглутаминовую кислоту (79) переводят в этиловый эфир по методу, описанному в литературе (J. Org. Chem., 45, 815-818 (1980)). К раствору этилового эфира L-пироглутаминовой кислоты (8,85 г) в дихлорметане (70 мл) добавляют при комнатной температуре триэтиламин (4,71 г), ди-трет-бутилдикарбонат (15,5 мл) и 4-диметиламинопиридин (ДМАП, 4,13 г) и полученную смесь перемешивают в течение 4 ч. Растворитель удаляют концентрированием в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 13,73 г (92%) целевого соединения (80).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,30 (3H, t, $J=7,2$ Гц), 1,50 (9H, s), 1,97-2,10 (1H), 2,23-2,27 (3H), 4,24 (2H, q, $J=7,2$ Гц), 4,60 (1H, dd, $J=3,0, 9,3$ Гц).

(2) 80 → 81

К раствору соединения (80) (500 мг) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляют при -78°C бис(триметилсилил)амид лития (1М раствор в тетрагидрофуране, 2,14 мл) и смесь перемешивают в течение 1 ч, поддерживая ту же температуру. К раствору добавляют 2-(иодметил)дифенил (686 мг) в тетрагидрофуране (2,5 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч, поддерживая ту же температуру. К полученной смеси добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают солевым раствором, сушат над

сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 576 мг (70%) трансизомера целевого соединения (81) и 190 мг (23%) цис-изомера, который является диастереомером целевого соединения.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,23 (3H, t, $J=7,2$ Гц), 1,46 (9H, s), 1,55-1,71 (1H), 1,74-1,86 (1H), 2,59-2,77 (2H), 3,40 (1H, d, $J=9,9$ Гц), 4,15 (2H, q, $J=7,2$ Гц), 4,34 (1H, dd, $J=1,5, 9,5$ Гц), 7,18-7,45 (9H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 1788, 1742 cm^{-1} .

MS-ВР(FAB) (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NNaO}_5$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: рассчитано: 446,1943; обнаружено: 446,1950.

(3) 81 → 82

К раствору соединения (81) (500 мг) в тетрагидрофуране (6 мл) при -78°C добавляют триэтилборгидрид лития (1М раствор в тетрагидрофуране, 1,42 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, поддерживая ту же температуру. После добавления к смеси насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (1,42 мл) при той же температуре к полученной смеси добавляют 30%-ный водный раствор пероксида водорода (5 капель) и полученную смесь перемешивают в течение 45 мин при охлаждении льдом. Растворитель удаляют концентрированием в вакууме. Остаток растворяют в хлороформе и полученную смесь промывают водой, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в дихлорметане (15 мл). К полученной смеси при -78°C добавляют триэтилсилан (0,189 мл) и эфират трифторида бора (0,165 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, поддерживая ту же температуру. К реакционной смеси вновь добавляют триэтилсилан (0,189 мл) и эфират трифторида бора (0,165 мл) и смесь перемешивают в течение 1 ч при -78°C . К смеси добавляют насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (2 мл) и выливают в смесь насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и хлороформа. Водный слой экстрагируют хлороформом. Объединенный экстракт сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 349 мг (72%) целевого соединения (82).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,21 (2/5x3H, t, J=7,2 Гц), 1,23 (3/5x 3H, t, J=7,2 Гц), 1,37 (3/5x9H, s), 1,42 (2/5x9H, s), 1,61-1,89 (2H), 2,28-2,46 (1H), 2,57-2,97 (3H), 3,40-3,57 (1H), 4,00-4,25 (3H), 7,17-7,45 (9H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 1690, 1739 cm^{-1} .

MS-ВР(FAB) (m/z): $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано: 410,2331; обнаружено: 410,2341.

(4) 82 → П-1

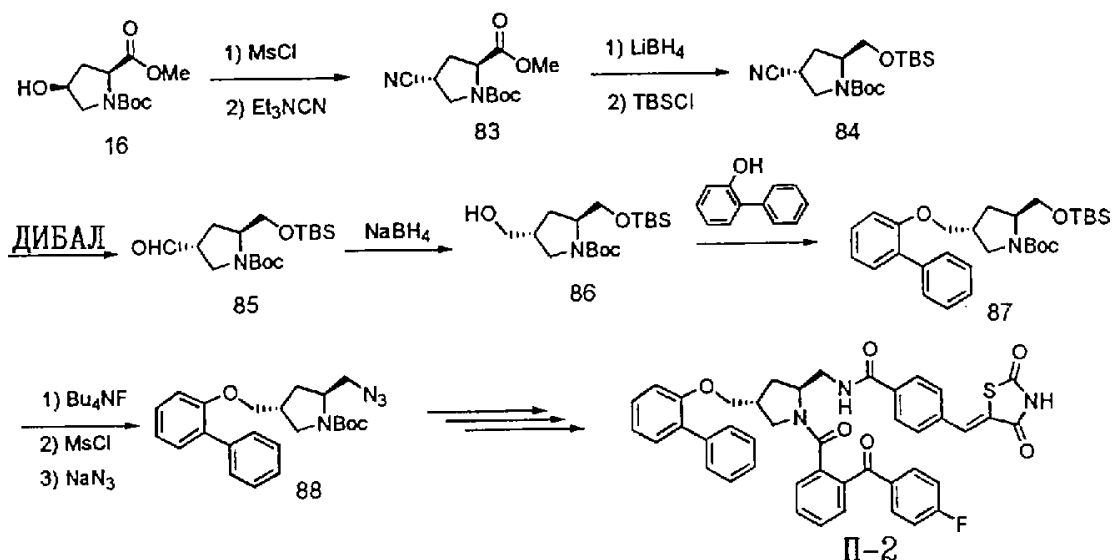
Соединение (П-1) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-67) из соединения (17), с использованием соединения (82) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,62-1,85 (2H), 2,38 (2H, quint, J=7,2 Гц), 2,61-2,80 (2H), 2,86 (1H, dd, J=7,1, 10,7 Гц), 3,25 (1H, dd, J=7,1, 10,7 Гц), 3,43 (1H, ddd, J=4,3, 9,5, 13,8 Гц), 3,67 (1H, ddd, J=3,0, 4,8, 13,8 Гц), 4,33-4,47 (1H), 6,99-7,65 (17H), 7,73 (2H, dd, J=5,4, 9,0 Гц), 7,85 (2H, d, J=8,4 Гц), 8,25 (1H, t, J=4,4 Гц), 8,85 (1H, ушир.s).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 1750, 1708, 1659, 1616 cm^{-1} .

Элементный анализ ($\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{FSO}_5 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 70,82, Н 4,78, N 5,76, F 2,61, S 4,40%; обнаружено: С 70,87, Н 4,93, N 5,61, F 2,32, S 4,33%.

Пример 230 (способ П-2)



(1) 16 → 83

К раствору соединения (16) (5 г) в тетрагидрофуране (60 мл) добавляют при охлаждении льдом триэтиламин (3,69 мл) и метансульфонилхлорид (1,89 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, поддерживая ту же температуру. Реакционную смесь фильтруют и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 6,56 г (100%) мезилпроизводного. Мезилпроизводное (1 г) растворяют в ацетонитриле (6 мл). К полученному раствору добавляют цианат тетраэтиламмония (94%, 1,03 г) и смесь перемешивают в течение 4 ч при 65°С. Реакционную смесь охлаждают и распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают водой и соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 395 мг (50%) целевого соединения (83).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,42 (5/9x9H, s), 1,47 (4/9x9H, s), 2,34 (4/9x1H, dd, $J=3,3, 7,2$ Гц), 2,38 (5/9x1H, dd, $J=3,3, 7,2$ Гц), 2,40-2,61 (1H), 3,17-3,34 (1H), 3,57-3,79 (1H), 3,75 (3H, s), 3,83-3,98 (1H), 4,34-4,54 (1H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 2250, 1747, 1699 cm^{-1} .

(2) 83 → 84

К раствору соединения (83) (250 мг) в тетрагидрофуране (5 мл) при комнатной температуре добавляют боргидрид лития (43 мг) и полученную смесь перемешивают в течение 1 ч. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония и соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в дихлорметане (5 мл). К полученной смеси добавляют имидазол (134 мг) и трет-бутилдиметилхлорсилан (TBSCl, 222 мг) и полученную смесь перемешивают в течение 1,5 ч. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают водой и соевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 263 мг (79%) силильного производного (84).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 0,02 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,88 (9H, s), 1,47 (9H, s), 2,16-2,44 (2H), 3,23-4,06 (6H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 2247, 1691 cm^{-1} .

(3) 84 → 85

Соединение (85) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (44) в примере 161, с использованием соединения (84) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,46 (9H, s), 2,10-2,28 (2H), 3,05-3,32 (1H), 3,43-4,04 (5H), 9,65 (1H, d, $J=2,1$ Гц).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 1727, 1685 cm^{-1} .

(4) 85 → 86

К раствору соединения (85) (350 мг) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляют при охлаждении льдом боргидрид натрия (58 мг) и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным водным раствором хлорида аммония и соевым раствором, сушат над сульфатом магния и

концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 323 мг (92%) целевого соединения (86).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 0,04 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,89 (9H, s), 1,46 (9H, s), 1,55-1,85 (1H), 1,98-2,20 (1H), 2,42-2,67 (1H), 3,04-3,27 (1H), 3,39-3,99 (6H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 3626, 1683 cm^{-1} .

MS-ВР(FAB) (m/z): $\text{C}_{17}\text{H}_{36}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано: 346,2413; обнаружено: 346,2411.

(5) 86 → 87

Соединение (87) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (17) в примере 67, с использованием соединения (86) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 0,02 (6H, s), 0,87 (9H, s), 1,45 (9H, s), 1,60-1,81 (1H), 1,97-2,15 (1H), 2,63-2,86 (1H), 3,03-3,25 (1H), 3,35-4,00 (6H), 6,95 (1H, d, $J=8,1$ Гц), 7,04 (1H, dt, $J=0,9, 7,5$ Гц), 7,24-7,44 (5H), 7,51 (2H, dd, $J=1,4, 8,3$ Гц).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 1684 cm^{-1} .

MS-ВР(FAB) (m/z): $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{NO}_4\text{Si}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано: 498,3040; обнаружено: 498,3032.

(6) 87 → 88

К раствору соединения (87) (300 мг) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляют при охлаждении льдом фторид тетра-н-бутиламмония (1М раствор в тетрагидрофуране, 0,90 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 30 мин, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 30 мин. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой промывают солевым раствором, сушат над сульфатом магния и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный спирт обрабатывают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (5) в примере 1, получая 223 мг (91%) целевого соединения (88).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,46 (9H, s), 1,60–1,98 (2H), 2,58 (1H, m), 2,95–4,06 (7H), 6,95 (1H, d, $J=8,4$ Гц), 7,05 (1H, dt, $J=1,2, 7,5$ Гц), 7,24–7,44 (7H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 2104, 1685 cm^{-1} .

MS-ВР(FAB) (m/z): $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: рассчитано: 409,2239; обнаружено: 409,2245.

(7) 88 → П-2

Соединение (П-2) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (А-67) из соединения (19) в примере 67, с использованием соединения (88) в качестве исходного.

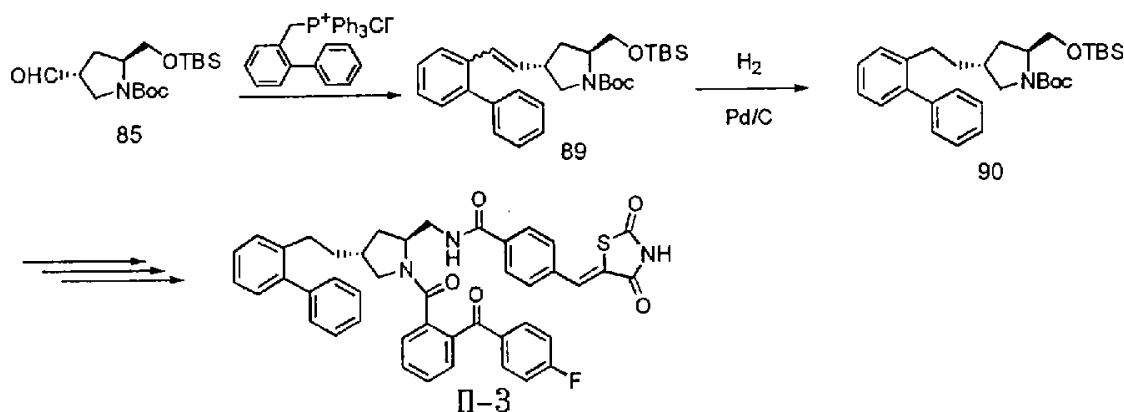
ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,89–2,18 (2H), 2,62–2,80 (1H), 3,29 (1H, dd, $J=5,1, 11,0$ Гц), 3,42 (1H, dd, $J=7,2, 11,0$ Гц), 3,54–4,06 (4H), 4,57–4,72 (1H), 6,92–7,60 (17H), 7,68 (1H, s), 7,69 (2H, dd, $J=5,4, 9,0$ Гц), 7,87 (2H, d, $J=8,4$ Гц), 8,29 (1H, t, $J=4,8$ Гц), 9,65 (1H, ушир.s).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 1749, 1708, 1657 cm^{-1} .

MS-ВР(FAB) (m/z): $\text{C}_{43}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{FSO}_6$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: рассчитано: 740,2230; обнаружено: 740,2213.

Элементный анализ ($\text{C}_{43}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{FSO}_6 \cdot 0,6\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: С 69,81, Н 4,73, N 5,60, F 2,53, S 4,27%; обнаружено: С 70,09, Н 4,78, N 5,82, F 2,42, S 3,94%.

Пример 231 (способ П-3)



(1) 85 → 89

К раствору соединения (85) (315 мг), описанному в примере 230, в этаноле (10 мл) при комнатной температуре добавляют хлорид 2-фенилбензилтрифенилфосфония (1,71 г) и триэтиламин (0,77 мл) и полученную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Осадок отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на колонке с силикагелем, получая 367 мг (81%) целевого соединения (89).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 0,05-0,07 (6H), 0,78-0,92 (9H), 1,45 (1/2x9H, s), 1,46 (1/2x9H, s), 1,68-2,20 (2H), 2,66-4,02 (6H), 5,33-5,49 (1/2x1H), 5,94-6,07 (1/2x1H), 6,32 (1/2x1H, d, $J=11,0$ Гц), 6,44 (1/2x1H, d, $J=11,0$ Гц), 7,24-7,60 (9H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 1683 cm^{-1} .

MS-BP(FAB) (m/z): $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{NO}_3\text{Si}$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: рассчитано: 494,3090; обнаружено: 494,3080.

(2) 89 → 90

К раствору соединения (89) (300 мг) в этилацетате (15 мл) добавляют 5%-ный палладий на угле (30 мг) и полученную смесь гидрируют при давлении 1 атм. Катализатор отфильтровывают и фильтрат концентрируют в вакууме, получая 300 мг (100%) соединения (90).

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 0,01 (6H, s), 0,86 (1/2x9H, s), 0,87 (1/2x9H, s), 1,20-1,66 (3H), 1,44 (9H, s), 1,75-2,25 (2H), 2,47-2,87 (3H), 3,20-3,93 (4H), 7,16-7,45 (9H).

ИК-спектр ν_{max} (CHCl_3): 1682 cm^{-1} .

(3) 90 - П-3

Соединение (П-3) получают аналогично тому, как это описано для синтеза соединения (П-2) из соединения (87) в примере 230, с использованием соединения (90) в качестве исходного.

ЯМР (CDCl_3) δ част./млн: 1,39-1,85 (2H), 2,08-2,25 (1H), 2,42-2,69 (2H), 2,78 (1H, dd, $J=7,8, 10,8 \text{ Гц}$), 3,30 (1H, dd, $J=7,8, 10,8 \text{ Гц}$), 3,42-3,56 (1H), 3,61-3,75 (1H), 4,41-4,54 (1H), 7,01-7,65 (17H), 7,69 (1H, s), 7,76 (2H, dd, $J=5,4, 9,0 \text{ Гц}$), 7,85 (2H, d, $J=8,4 \text{ Гц}$), 8,26 (1H, t, $J=4,5 \text{ Гц}$), 9,42 (1H, ушир.s).

ИК-спектр ν_{max} (KBr): 1750, 1708, 1659 cm^{-1} .

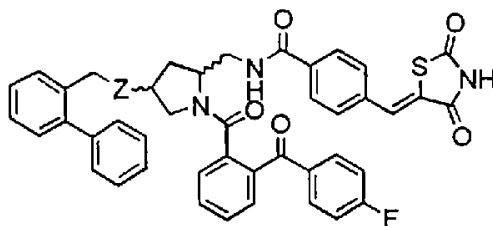
MS-BP(FAB) (m/z): $\text{C}_{44}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{FSO}_5$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: рассчитано: 738,2438; обнаружено: 738,2430.

Элементный анализ ($\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{FSO}_5 \cdot 0,3\text{H}_2\text{O}$): рассчитано: C 71,10, H 4,96, N 5,65, F 2,56, S 4,31%; обнаружено: C 71,19, H 4,96, N 5,43, F 2,47, S 4,20%.

Примеры 232-236

Используя стереоизомеры соединения (2), полученные по методике, описанной в JP 5-294970 (А-1) и у J.K. Stille и др., J. Org. Chem., 46, 2954-2960 (1981), соединения (С-1)-(С-5) синтезируют аналогично тому, как это описано выше. Результаты представлены в таблице 31.

Таблица 31



Соед. №	Z	Конфигурация	$[\alpha]_D$ (c=1,0, CHCl ₃)	ЯМР (CDCl ₃), δ част./млн
C-1	S	(2R,4R)	+47,7° (t=22° C)	3,65 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 3,70 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 7,73 (1H, s)
C-2	O	(2R,4R)	+29,6° (t=23° C)	4,33 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,42 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 7,67 (1H, s)
C-3	O	(2S,4S)	-29,0° (t=23,5° C)	4,33 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,42 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 7,67 (1H, s)
C-4	S	(2R,4S)	+39,2° (t=22° C)	3,65 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 3,68 (1H, d _{AB} , J=12,9 Гц), 7,90 (1H, s)
C-5	O	(2R,4S)	+98,6° (t=22° C)	4,25 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 4,40 (1H, d _{AB} , J=11,4 Гц), 7,78 (1H, s)

Пример 1 на исследование: Ингибирующая активность в отношении цитоплазматической фосфолипазы A₂ (cPLA₂)

Соединения по настоящему изобретению исследуют на наличие ингибирующей активности в отношении cPLA₂, как указано ниже, по методу, описанному у R.M. Kramer, E.F. Roberts, J. Manetta и J.E. Putnam, J. Biol. Chem. 266, 5268-5272 (1991).

Используя в качестве субстрата 1-пальмитоил-2-[¹⁴C]-арахидоноил-sn-глицеро-3-фосфохолин, получают липосомы (в виде раствора субстрата), содержащего субстрат, концентрация которого в реакционной смеси составляет 2,5 мкМ, и sn-1,2-диолеилглицерин, концентрация которого в реакционной смеси составляет 1,25 мкМ, в молярном отношении 2:1 соответственно. Реакционная смесь включает 50 мМ буфер HEPES (pH 7,5), 1 мМ хлорид кальция, 150 мМ хлорид натрия, 0,1 мг/мл бычьего сывороточного

альбумина и 1,7 мМ дитиотреитол. В реакционную смесь добавляют соединение по изобретению и раствор субстрата. Реакцию инициируют добавлением фермента и инкубируют в течение 15 мин при 37°С. Жирные кислоты, образующиеся в результате реакции, экстрагируют по методу, описанному V.P. Dole и H. Meinertz, J. Biol. Chem., 235, 2595-2599 (1960), уровень радиоактивности измеряют с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика. Контрольный опыт проводят аналогичным образом, но без добавления соединения по изобретению. Полученные результаты представлены в таблицах 32-35.

RU 2 1 9 8 1 7 4 C 2

RU 2 1 9 8 1 7 4 C 2

Таблица 32

Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)	Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)
A-1	0,17	A-33	0,059
A-2	1,2	A-34	0,071
A-3	1,4	A-35	0,040
A-4	0,30	A-36	0,048
A-5	0,58	A-37	0,073
A-6	4,8	A-38	0,084
A-7	5,0	A-39	0,025
A-8	24	A-40	0,036
A-9	5,5	A-41	0,056
A-10	3,2	A-42	0,14
A-11	0,86	A-43	0,052
A-12	3,1	A-44	0,057
A-13	-	A-45	0,074
A-14	0,37	A-46	0,15
A-15	-	A-47	0,056
A-16	0,079	A-48	0,090
A-17	1,6	A-49	0,049
A-18	1,2	A-50	0,67
A-19	1,0	A-51	0,18
A-20	0,30	A-52	0,053
A-21	0,43	A-54	0,14
A-22	0,30	A-56	2,5
A-23	0,46	A-58	0,049
A-24	5,8	A-59	0,047
A-25	0,048	A-60	1,3
A-26	1,0	A-62	0,26
A-27	0,43	A-64	2,2
A-28	0,28	A-66	0,21
A-29	0,086	A-67	0,069
A-30	0,098	A-69	0,072
A-31	0,20	A-70	0,090
A-32	0,067	A-71	0,19

Таблица 33

Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)	Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)
A-73	0,11	A-114	0,020
A-75	0,19	A-115	0,010
A-76	0,072	A-117	0,015
A-77	0,10	A-118	0,008
A-79	0,020	A-119	0,030
A-81	0,053	A-120	0,029
A-82	0,050	A-121	0,065
A-83	0,053	A-122	0,035
A-84	0,033	A-124	0,024
A-86	0,028	A-125	0,0066
A-87	0,18	A-126	0,0055
A-89	0,096	A-128	0,034
A-91	0,050	A-129	0,013
A-92	0,057	A-130	0,026
A-94	0,024	A-132	0,0032
A-95	0,076	A-133	0,0022
A-97	0,051	A-135	0,0079
A-98	0,059	A-136	4,7
A-99	0,037	A-137	0,046
A-101	0,062	A-139	0,046
A-102	0,052	A-140	0,021
A-103	0,058	A-141	0,014
A-104	0,038	Б-1	0,21
A-105	0,15	Б-2	0,084
A-106	0,20	Б-3	0,42
A-107	0,041	Б-4	0,13
A-108	0,044	Б-5	0,44
A-109	0,059	Б-6	0,14
A-110	0,10	Б-7	1,0
A-111	0,066	Б-8	1,0
A-112	0,065	Б-9	14
A-113	0,12	Б-1	0,35

Таблица 34

Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)	Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)
В-2	1,1	И-1	0,10
Д-1	1,1	И-2	1,0
Д-2	0,28	И-3	0,055
Д-3	0,73	И-4	0,48
Д-4	1,1	И-5	0,034
Д-5	0,75	И-6	0,071
Д-6	1,5	И-7	0,039
Д-7	1,6	И-8	0,033
Д-8	1,4	И-9	0,24
Д-9	1,0	И-10	0,76
Д-10	0,79	К-1	0,084
Д-11	0,32	К-2	0,023
Д-12	0,35	К-3	0,43
Д-13	0,077	К-4	0,81
Д-14	0,098	К-5	8,6
Е-1	15	К-6	13
Е-2	4,7	К-7	0,50
Е-3	0,42	Н-1	1,5
Е-4	0,42	Н-2	1,4
Е-5	0,62	Н-3	0,060
Ж-1	0,78	Н-4	0,14
Ж-2	5,4	Н-5	0,10
Ж-3	3,3	Н-6	0,14
Ж-5	1,6	Н-7	0,27
Ж-7	2,8	Н-8	0,060
Ж-8	1,1	Н-9	0,039
Ж-9	1,3	Н-10	0,022
Ж-10	2,4	Н-11	0,036
Ж-11	4,0	Н-12	0,094
Ж-12	2,8	Н-13	0,013
Ж-13	5,6	Н-14	0,027
З-1	10	Н-15	0,15

Таблица 35

Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)	Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)
Н-16	2,0	О-5	0,24
Н-17	0,0041	П-1	0,20
Н-18	0,079	П-2	0,058
Н-19	0,0031	П-3	0,055
Н-20	0,0064	С-1	2,51
Н-21	0,0021	С-2	1,81
О-1	0,14	С-3	0,20
О-2	0,13	С-4	1,85
О-3	0,059	С-5	1,92
О-4	0,069		

Пример 2 на исследование: Ингибирование продуцирования простагландина Е₂ фибробластами человека

С целью оценить способность композиции ингибировать цитоплазматическую фосфолипазу А₂ (сPLA₂) при действии на клетки исследуют воздействие соединений по настоящему изобретению на продуцирование простагландина Е₂ фибробластами человека при стимуляции интерлейкином-1 по методу J.M. Dayer и др. (Cachectin/tumor necrosis factor stimulates collagenase and prostaglandin Е₂ production by human synovial cells and dermal fibroblasts, J.M. Dayer, B. Beutler и A. Cerami, J. Exp. Med., 162, 2163-2168 (1985)).

Как показывают данные, приведенные в таблицах 36-38, соединения по изобретению существенно подавляют продуцирование простагландина Е₂.

Таблица 36

Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)	Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)
A-1	0,17	A-38	0,43
A-2	0,73	A-39	0,33
A-3	0,90	A-40	0,61
A-4	0,21	A-41	1,2
A-5	0,26	A-43	0,56
A-6	8,9	A-44	0,55
A-10	0,47	A-45	0,38
A-11	0,23	A-48	0,62
A-12	0,10	A-49	0,12
A-13	-	A-52	0,62
A-14	0,33	A-58	1,6
A-15	-	A-59	0,94
A-16	0,26	A-60	1,3
A-17	0,70	A-61	0,97
A-18	0,38	A-62	1,1
A-19	0,16	A-63	0,90
A-20	0,35	A-67	0,39
A-21	0,23	A-69	0,19
A-22	0,18	A-70	0,19
A-23	1,2	A-71	0,31
A-25	0,80	A-73	0,10
A-26	0,17	A-75	2,2
A-27	1,2	A-76	0,52
A-28	1,4	A-77	0,35
A-29	2,2	A-79	0,31
A-30	0,46	A-81	0,35
A-32	0,57	A-82	0,045
A-33	0,46	A-83	0,23
A-34	0,48	A-84	0,25
A-35	0,18	A-86	0,093
A-36	0,18	A-87	0,33
A-37	0,28	A-89	0,49

Таблица 37

Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)	Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)
А-91	0,94	Б-4	5,6
А-94	1,4	Б-5	7,4
А-95	0,39	Б-6	7,1
А-97	0,64	Б-7	8,1
А-98	0,44	Б-8	2,7
А-100	0,32	В-1	2,3
А-101	0,35	В-2	2,2
А-102	0,33	Д-1	2,2
А-103	0,59	Д-2	1,1
А-104	1,3	Д-3	6,0
А-107	1,1	Д-4	1,2
А-108	0,47	Д-5	3,5
А-109	1,2	Д-9	6,5
А-111	0,47	Д-12	5,7
А-112	1,7	Д-14	5,6
А-115	4,6	Е-3	3,0
А-117	0,20	Е-4	2,8
А-118	2,2	Е-5	1,9
А-119	2,8	Ж-1	0,98
А-120	0,74	И-1	0,26
А-122	1,4	И-2	0,66
А-127	0,29	И-3	0,98
А-128	0,44	И-4	1,3
А-129	1,2	И-5	0,49
А-130	0,49	И-6	0,26
А-132	0,27	И-7	0,69
А-133	0,24	И-8	1,0
А-135	0,49	И-9	1,8
А-137	0,84	И-10	0,32
Б-1	12	К-1	0,12
Б-2	4,0	К-2	0,96
Б-3	3,9	К-3	5,7

Таблица 38

Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)	Соед. №	IC ₅₀ (мкМ)
К-4	5,2	Н-18	8,8
К-7	6,2	Н-21	0,31
Н-3	3,1	О-1	0,76
Н-5	3,0	О-2	1,8
Н-6	1,5	О-3	1,0
Н-7	1,5	П-1	0,76
Н-8	0,80	П-2	0,23
Н-9	3,6	П-3	1,1
Н-10	0,27	С-1	1,2
Н-11	0,97	С-2	1,4
Н-12	0,23	С-3	0,49
Н-14	1,4	С-4	0,95
Н-17	1,0	С-5	1,3

Примеры композицийПример 1

Гранулы готовят, используя следующие ингредиенты:

Ингредиенты:

соединение формулы (I)	10 мг
лактоза	700 мг
кукурузный крахмал	274 мг
ННГПЦ	16 мг
	1000 мг

Соединения формулы (I) и лактозу просеивают через сито 60 меш. Кукурузный крахмал просеивают через сито 120 меш. Затем их смешивают на смесителе с двойным кожухом. Водный раствор ННГПЦ (низконабухающая гидроксипропилцеллюлоза) добавляют к смеси и полученную смесь месят,

гранулируют (экструзией через отверстия размером 0,5-1 мм) и сушат.
Полученные таким образом сухие гранулы просеивают через сито (12/60 меш).

Пример 2

Порошки для заполнения капсул готовят, используя следующие ингредиенты:

Ингредиенты:

соединение формулы (I)	10 мг
лактоза	79 мг
кукурузный крахмал	10 мг
Стеарат магния	1 мг
	100 мг

Соединение формулы (I) и лактозу просеивают через сито 60 меш.
Кукурузный крахмал просеивают через сито 120 меш. Затем эти ингредиенты и стеарат магния смешивают в смесителе с двойным кожухом. 100 мг 10-кратно растертого порошка заполняют капсулу №5 с твердой желатиновой оболочкой.

Пример 3

Гранулы для заполнения капсул готовят, используя следующие ингредиенты:

Ингредиенты:

соединение формулы (I)	15 мг
лактоза	90 мг
кукурузный крахмал	42 мг
ННГПЦ	3 мг
	150 мг

Соединение формулы (I) и лактозу просеивают через сито 60 меш.
Кукурузный крахмал просеивают через сито 120 меш. После смешивания добавляют водный раствор ННГПЦ (низконабухающая гидроксипропилцеллюлоза), полученную смесь месят, гранулируют и сушат.

После высушивания к гранулам добавляют смазывающее вещество и 150 мг готовых гранул заполняют капсулу №4 с твердой желатиновой оболочкой.

Пример 4

Таблетки готовят, используя следующие ингредиенты:

Ингредиенты:

соединение формулы (I)	10 мг
лактоза	90 мг
микрокристаллическая целлюлоза	30 мг
КМЦ-Na	15 мг
стеарат магния	5 мг
	100 мг

Соединение формулы (I), лактозу, микрокристаллическую целлюлозу и КМЦ-Na (натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы) просеивают через сито 60 меш, а затем смешивают. Полученную смесь перемешивают со стеаратом магния, получая порошок для изготовления таблеток. Порошок прессуют в таблетки весом 150 мг.

Промышленная применимость

Соединения по изобретению обладают ингибирующей активностью в отношении цитоплазматической фосфолипазы A₂. Поэтому предполагается, что эти соединения найдут применение при профилактике и лечении воспалительных заболеваний.